

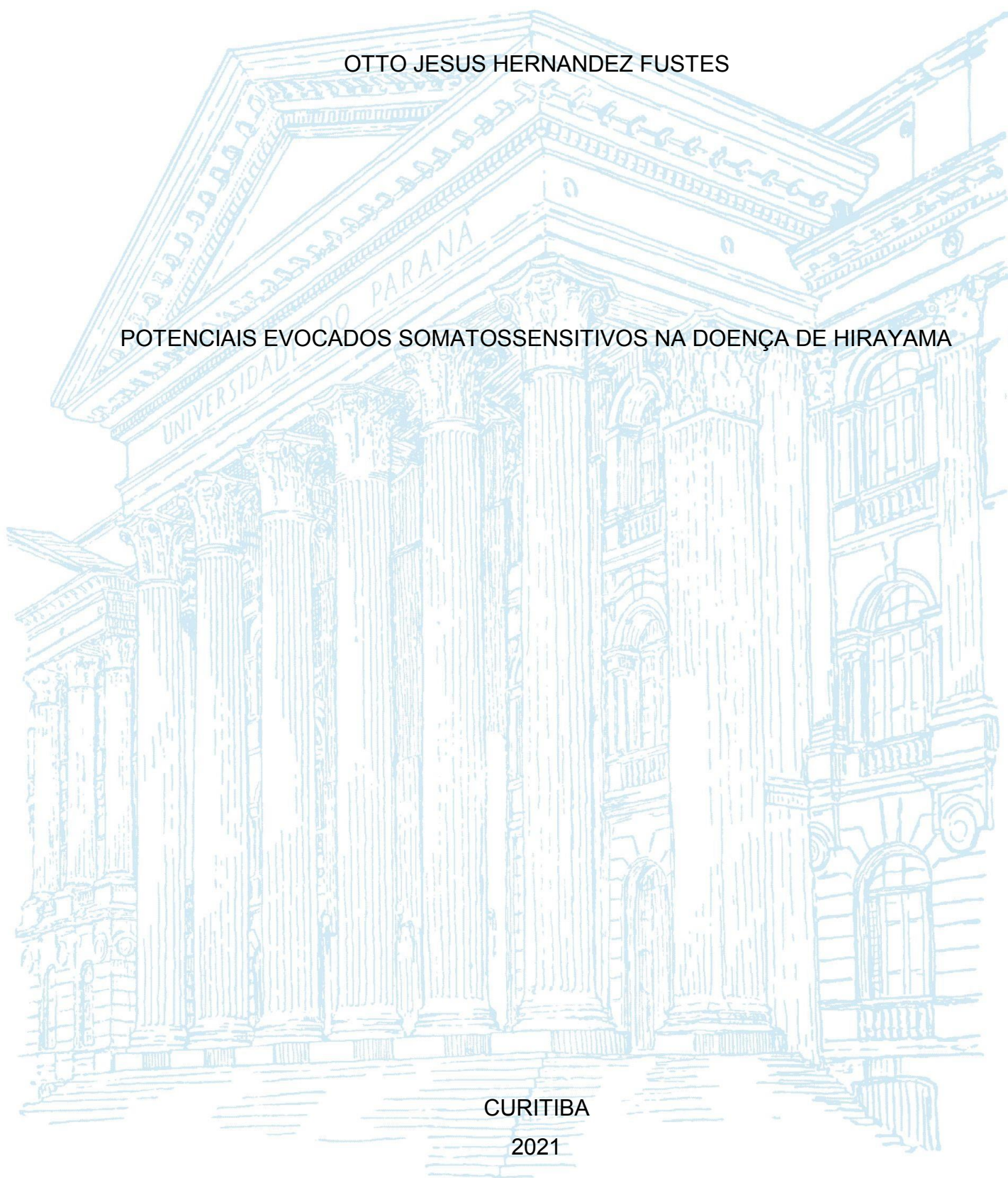
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

OTTO JESUS HERNANDEZ FUSTES

POTENCIAIS EVOCADOS SOMATOSSENSITIVOS NA DOENÇA DE HIRAYAMA

CURITIBA

2021



OTTO JESUS HERNANDEZ FUSTES

POTENCIAIS EVOCADOS SOMATOSSENSITIVOS NA DOENÇA DE HIRAYAMA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina Interna.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Herminia Scola

CURITIBA

2021

F995 Fustes, Otto Jesus Hernandez  
Potenciais evocados somatossensitivos na doença de Hirayama  
[recurso eletrônico] / Otto Jesus Hernandez Fustes. – Curitiba,  
2021.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade  
Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Herminia Scola

1. Atrofia muscular espinal. 2. Doenças da medula espinal.  
3. Doença de Hirayama. 4. Potenciais somatossensoriais  
evocados. I. Scola, Rosana Herminia. II. Programa de Pós-  
Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WL 402

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **OTTO JESUS HERNANDEZ FUSTES** intitulada: **POTENCIAIS EVOCADOS SOMATOSSENSITIVOS NA DOENÇA DE HIRAYAMA**, sob orientação da Profa. Dra. ROSANA HERMINIA SCOLA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 09 de Fevereiro de 2021.

Assinatura Eletrônica

11/02/2021 08:50:31.0

ROSANA HERMINIA SCOLA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

09/02/2021 11:49:33.0

LUIS ALENCAR BIURRUM BORBA

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Assinatura Eletrônica

23/02/2021 20:19:49.0

SEIDEL GUERRA LÓPEZ

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO AMERICANA)

Assinatura Eletrônica

11/02/2021 05:39:02.0

WILSON MARQUES JÚNIOR

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica

19/02/2021 11:56:29.0

ANA CHRYSTINA DE SOUZA CRIPPA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Aos meus pais Otto e Juana Maria, a minha esposa Ana Maria, aos meus filhos Otto Walter e Nelson Jesus, a minha irmã Olga Judith, às minhas sobrinhas Adriana e Amanda. Aos pacientes que me permitem continuar ser um aprendiz, sem os quais nada disso seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus que permitiu viver esta caminhada.

À minha família pela companhia, o amor e apoio nesta jornada.

A todos os professores e mestres que muito me ensinaram sobre o ofício de ser médico neurologista e neurofisiologista.

À minha orientadora, professora doutora Rosana Hermínia Scola, pela inspiração e ensinamentos que possibilitaram que eu realizasse este trabalho.

Ao professor doutor Lineu César Werneck, tutor de minha dissertação de mestrado, pelas críticas sempre construtivas e que sempre me motivaram.

Aos colegas membros do Serviço de Doenças Neuromusculares do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná: doutora Claudia Suemi Kamoi Kay, doutora Renata Dal-Prá Ducci, e doutor Paulo José Lorenzoni, pela ajuda desde o nascimento desta ideia; é uma satisfação e orgulho fazer parte desta equipe.

Ao professor doutor Hélio Affonso Ghizoni Teive e sua cara Yumi, pelo acolhimento.

À equipe do Serviço de Neurologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Ao professor doutor Carlos Arteaga Rodriguez, amigo de longa data, pelo apoio e incentivo.

À doutora Olga Judith Hernandez Fustes, pela ajuda, orientação e apoio de sempre.

Ao professor doutor Otto Hernandez Cossio, fonte de inspiração de sempre, por tudo ...

E a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte deste trabalho e tornaram possível que este dia chegasse.

*“O primeiro degrau para o sucesso em  
qualquer trabalho é o interesse por ele.”*

*(William Osler)*



## RESUMO

**Introdução:** A doença de Hirayama (DH), também conhecida como atrofia muscular juvenil da extremidade superior distal, afeta jovens — predominantemente homens — e é caracterizada por uma fraqueza assimétrica de início insidioso e atrofia do antebraço e mão. A patogênese exata da doença ainda é incerta. O diagnóstico diferencial da DH inclui atrofia muscular espinhal, neuropatia e lesões estruturais da medula cervical. Suas características clínicas, radiológicas e eletrofisiológicas típicas podem identificar essas entidades clínicas. No presente trabalho, estuda-se o possível envolvimento da via dorsal lemniscal em pacientes com DH. **Métodos:** Os potenciais evocados somatossensitivos (PESS) nas extremidades superior e inferior foram realizados, prospectivamente, em oito pacientes com DH. Todos os pacientes foram recrutados no ambulatório de um centro de distúrbios neuromusculares do sul do Brasil. O PESS foi obtido por estimulação elétrica transcutânea dos nervos mediano e posterior da tíbia, de ambos os lados. Coletou-se a amplitude e a latência dos diferentes componentes obtidos em cada canal. A interpretação foi baseada nos padrões brasileiros de estudo. **Resultados:** Foram avaliados sete homens e uma mulher com 27 anos de idade, em média. Os dados obtidos foram comparados a um grupo controle composto por oito pacientes com mielopatia cervical espondilótica, seis homens e duas mulheres com idade média de 59 anos. As medidas obtidas pelo PESS também foram comparadas entre os grupos e nenhuma diferença significativa foi encontrada para nenhum deles. **Conclusão:** o PESS não se mostrou um marcador eletrofisiológico em nossos pacientes em DH.

**Palavras-chave:** Doença de Hirayama; Amiotrofia monomélica; Espondilopatia cervical; Doenças da Medula Espinal; Potenciais Somatossensoriais Evocados.



## **ABSTRACT**

**Background:** Hirayama's disease (HD), also known as juvenile muscular atrophy of distal upper extremity, affects young people, predominantly men, and it is characterized by an insidious onset asymmetric weakness and atrophy of the forearm and hand. The exact pathogenesis of the disease is still uncertain. The differential diagnosis of HD includes spinal muscular atrophy, neuropathy and structural lesions of the cervical cord. Their typical clinical, radiological, and electrophysiological features can identify these clinical entities. In the present study, we studied the possible involvement of the lemniscal dorsal pathway in patients with HD. **Methods:** The somatosensory evoked potentials (SSEP) in upper and lower extremities were prospectively performed in eight patients with HD. All the patients were recruited from the outpatient clinic of a neuromuscular disorder center from Southern Brazil. SSEP were obtained by transcutaneous electrical stimulation of the median and posterior tibial nerves, on both sides. We collected the amplitude and the latency of the different components obtained in each channel. The interpretation was based on Brazilian study standards. **Results:** We evaluated seven men with and one woman with 27 years old in mean. The data obtained were compared to a control group consisting of eight patients with spondylotic cervical myelopathy, six men and two women with mean age of 59 years. The measurements of obtained by the SSEP were also compared between the groups and no significant difference was found for any of them. **Conclusion:** SSEP did not turn out to be an electrophysiological marker in our HD patients.

**Keywords:** Hirayama disease; Somatosensory evoked potentials; Monomelic Amyotrophy; Cervical Spondylopathy; Spinal Cord Diseases.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Primeiro artigo publicado em inglês .....	17
Figura 2 — Atrofia muscular distal no membro superior .....	18
Figura 3 — Atrofia muscular no membro superior esquerdo .....	18
Figura 4 — Seções transversais da medula espinhal cervical. Atrofia dos cornos anteriores bilaterais, mais evidente em C7 e C8, predominantemente à esquerda ..	21
Figura 5 — RM de coluna cervical em T2, em posição neutra (a), flexão (b) e extensão (c). Mostrando deslocamento anterior da dura posterior com compressão anterior do cordão medular na região de C5/6 com a flexão do pescoço .....	22
Figura 6 — RM de coluna cervical em T2, em posição neutra (a) e flexão (b) e (c) do paciente 8 de nosso estudo com DH.....	23
Figura 7 — Via Dorsolemniscal .....	26
Figura 8 — Richard Caton (1842-1926) .....	27
Figura 9 — George Dawson (1912-1983) .....	28
Figura 10 — Potenciais evocados somatossensitivos obtidos por Dawson.....	28
Figura 11 — Potenciais evocados somatossensitivos obtidos por estimulação do nervo mediano .....	42
Figura 12 — Potencial evocado somatossensitivo por estimulação do nervo tibial no tornozelo .....	42
Figura 13 — Potencial evocado somatossensitivo por estímulo do nervo tibial no paciente 1 .....	43

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 — Critérios Diagnósticos da Doença de Hirayama .....	24
Quadro 2 — Potenciais evocados somatossensitivos: valores de referência para membros superiores e inferiores .....	41

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 — Resultados do PESS dos membros superiores no grupo caso .....	44
Tabela 2 — Proporções de gênero e alterações nos resultados do PESS .....	45
Tabela 3 — Comparação entre as proporções dos resultados do PESS .....	45
Tabela 4 — Resultados do PESS .....	46

## **LISTA DE SIGLAS**

<b>DH</b>	Doença de Hirayama
<b>PESS</b>	Potencial Evocado Somatossensitivo
<b>PE</b>	Potenciais Evocados
<b>ENMG</b>	Eletroneuromiografia
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>EM</b>	Esclerose Múltipla
<b>Cz</b>	Central
<b>Fz</b>	Frontal
<b>Hz</b>	Hertz
<b>ms</b>	Milisegundos
<b>C5</b>	Quinta vértebra cervical
<b>C6</b>	Sexta vértebra cervical
<b>C7</b>	Sétima vértebra cervical
<b>C8</b>	Oitava vértebra cervical
<b>T1</b>	Primeira vértebra torácica

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>A<math>\delta</math></b>	fibras A delta
<b>oC</b>	grau centígrado

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1 DOENÇA DE HIRAYAMA .....	17
1.2 POTENCIAL EVOCADO SOMATOSSENSITIVO.....	25
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
3.1 DESENHO DA PESQUISA .....	38
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	38
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	38
3.4 AMOSTRA .....	38
3.5 ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS SOMATOSSENSITIVOS .....	39
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
<b>4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
4.1 COMPARAÇÃO DE PROPORÇÕES.....	44
4.2 ASSIMETRIA .....	44
4.3 COMPARAÇÃO DE MEDIDAS .....	45
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>47</b>
<b>6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>49</b>
<b>7. RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDOS FUTUROS.....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE 1 – ARTIGOS.....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO DOS PACIENTES .....</b>	<b>105</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Hirayama (DH), também conhecida como atrofia muscular juvenil da extremidade superior distal, foi descrita pela primeira vez em 1959 por Keizo Hirayama (HIRAYAMA et al., 1959). Esta doença rara foi relatada principalmente em países asiáticos, afeta jovens — predominantemente homens — entre a segunda e a terceira décadas de vida, e é caracterizada por um início insidioso, fraqueza assimétrica unilateral, ou bilateral (raramente simétrica bilateral), e atrofia do antebraço e mão, poupando o músculo braquiorradial, dando a aparência característica de amiotrofia oblíqua (HIRAYAMA, 2000a).

A DH é uma doença benigna e autolimitada. Após uma fase progressiva dos déficits neurológicos que afetam os miotomos C7, C8 e T1, ocorre uma parada espontânea durante um período que varia entre um e cinco anos. A primeira autópsia, de um paciente que morreu de carcinoma de pulmão, foi publicada em 1987 e revelou um número reduzido de células nervosas grandes e pequenas, alterações degenerativas, achatamento anteroposterior e alterações isquêmicas nas células do corno anterior do segmento do cordão cervical inferior e sugeriu insuficiência circulatória no cordão cervical inferior como causa principal (HIRAYAMA et al., 2007; HIRAYAMA, 2000b). A patogênese subjacente à doença não era conhecida até 1987, quando Kikuchi et al. (1987), de forma pioneira, propuseram o canal dural estreito como fator predisponente subjacente. A atopia e o nível sérico elevado de IgE também foram postulados como fatores precipitantes na DH (KIRA; OCHI, 2001; CHEN et al., 2010).

Estudos genéticos em pacientes em HD não encontraram deleções no locus que codifica a síntese da proteína de sobrevivência do neurônio motor, mas a ocorrência exclusiva em pacientes do sexo masculino, e a presença dessa doença em dois irmãos do estudo sugeriram um possível papel do cromossomo X (DI GUGLIELMO et al., 1996; MISRA et al., 2005).

O diagnóstico diferencial da DH inclui a forma distal de atrofia muscular espinhal, esclerose lateral amiotrófica, síndrome pós-pólio, neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução e neuropatia tóxica, além de lesões estruturais do cordão cervical. Suas características clínicas, radiológicas e eletrofisiológicas típicas podem identificar essas entidades clínicas. Por outro lado, embora tenha havido avanços significativos na imagem da DH, os achados característicos dos



estudos do Potencial Evocado Somatossensitivo (PESS) em pacientes com DH permanecem controversos (RESTUCCIA et al., 2003; JIN- SUNG et al., 2019).

No último meio século, os Potenciais Evocados (PE) evoluíram de uma ferramenta científica desafiadora para uma técnica comumente aplicada em neurologia clínica. PESS são os sinais elétricos gerados pelo sistema nervoso em resposta a estímulos sensitivos. Estímulos auditivos, visuais e somatossensitivos são comumente usados para estudos clínicos de PE (POORNIMA et al., 2013).

Os registros de PE são um meio não invasivo para estudar a atividade neural do sistema nervoso. Considerando as características anatômicas das vias sensitivas e motoras e sua proximidade com áreas ligadas a processos vegetativos, conscientes e cognitivos, PE podem representar um recurso importante para detectar e localizar distúrbios neurológicos e revelar disfunções do sistema nervoso não detectados por métodos convencionais (MANZANO; MANGINI; GIULIANO, 2007).

A aplicação clínica dos PE considera o fato de haver certa variabilidade interindividual entre pessoas normais. Portanto, estudos voltados à obtenção de intervalos de referência (valores normais de variação na população) devem conter um grupo de pessoas saudáveis, com um número considerável de observações, para possibilitar o estabelecimento seguro de respostas normais e patológicas em casos individuais (WALSH; KANE; BUTLER, 2005). As variáveis estudadas, na maioria das vezes, têm distribuição gaussiana, e a faixa normal (faixa de referência), nesses estudos, é definida, pela maioria dos laboratórios, como o valor da média mais três desvios-padrão. No entanto, em algumas situações, a adição de apenas dois desvios-padrão pode ser considerada, como qualquer outro exame, a interpretação deve levar em consideração o contexto clínico (MANZANO; MANGINI; GIULIANO, 2007).

A utilidade clínica dos PE é baseada em sua capacidade de: demonstrar condução anormal do sistema sensitivo, quando a história e/ou exame neurológico são ambíguos, revelar envolvimento subclínico de um sistema sensitivo (lesões 'silenciosas'), particularmente quando a desmielinização é sugerida por sintomas e/ou sinais em outra área do sistema nervoso central, ajuda a definir a distribuição anatômica e fornece uma visão da fisiopatologia de um processo patológico e monitora as alterações no status neurológico do paciente.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Op. cit., 2005.

## 1.1 DOENÇA DE HIRAYAMA

Figura 1 — Primeiro artigo publicado em inglês

### Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity

Keizo Hirayama, M.D., Tadao Tsubaki, M.D.,  
Yasuo Toyokura, M.D., and Shigen Okinaka, M.D.

IN 1959 WE SUGGESTED A NEW clinical entity of juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity,<sup>1</sup> based on our experience of 12 cases. The present communication deals with more detailed observation and laboratory tests on 11 of the 12 patients whose cases were previously reported and 9 additional patients examined during the past three years. One of the 12 patients was excluded in view of the further clinical course. Muscle biopsy specimens taken from 3 patients enabled us to differentiate this syndrome definitely from such myopathies as myositis and muscular dystrophy. Juvenile onset, localized muscular atrophy with unique distribution in the arm of one side, and a nonprogressive course in later stages characterize this disorder. This muscular atrophy is distinctly different from any hitherto described entities of muscular atrophy.

#### CASE REPORTS

**Case 1.** This 21-year-old man had been well until August 1955, when, at the age of 16, he first noticed that the fingers of the right hand slipped when he was catching a ball in a game. The dorsal eminence between the first and second metacarpals of the right hand decreased in volume. He is left-handed, although he uses the right hand for delicate work. His past and family history were non-contributory. The right hypotenar eminence became atrophic six months after the onset of his trouble. In August 1956, he noted clumsiness in handling chopsticks and further noticed that his right forearm was becoming slender in the distal half. He occasionally noted a tremorlike movement of the fingers of the right hand upon stretching and felt paresthesias and coldness in the affected hand. He was admitted to our department in January 1957 for a month's stay and attended the outpatient clinic after discharge.

Neurologic examination on May 6, 1959 revealed a moderate muscular atrophy in the hypothenar region and the dorsal eminence between the first and second metacarpals of the right hand and

a slight atrophy in the thenar eminence and the distal half and the ulnar side of the proximal half of the right forearm (figures 1 and 2). Fascicular twitchings were observed in the atrophied muscles. The muscle power was moderately reduced in thumb abduction and index and middle finger extension and was slightly reduced in extension of the ring and little fingers, wrist extension, wrist adduction, and elbow extension, but fairly well preserved in grasping. Writing, buttoning, and counting with fingers were normally performed. Other extremities and cranial nerves were not impaired. The deep tendon reflexes of the upper extremities were slightly hypoactive and equal, although they had been hyperactive in the right arm two years previously, whereas those of the lower extremities were slightly hyperactive and equal. Abdominal skin reflexes were present bilaterally. No Babinski's sign was elicited. There were no sensory or sphincter disturbances.

Radiologic examination of the cervical vertebrae, myelogram, and cerebrospinal fluid gave normal findings.

Electromyogram showed high-amplitude action potentials with long duration in association with reduction of the total number of motor-unit voltage during maximum voluntary contraction of the right adductor pollicis, thenar, and hypothenar muscles, although there was no abnormal discharge at rest (figure 3).

The last neurologic examination, performed on December 7, 1960, showed the same status as in 1959. We were thus able to confirm a nonprogressive course of the disease since 1955 in accordance with the patient's own statement.

**Case 2.** This 21-year-old, right-handed man was a confectionery salesman. In 1956, when he was 16 years old, he felt a weakness of the grasp power in the right hand. In 1957, he noticed muscular atrophy in the right hand and forearm. The atrophy progressed slowly for some time, although it has been stationary since 1958. His past and family history were non-contributory.

Neurologic examination in May 1959 revealed

From the Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. Dr. Tsubaki is with the Institute of Brain Research, Faculty of Medicine, University of Tokyo.

373

Fonte: (HIRAYAMA et al., 1963, p. 373-380).

A DH – também chamada atrofia monomélica ou atrofia muscular juvenil distal dos membros superiores – é uma mielopatia subaguda cervical que, em geral, tem início insidioso na adolescência e um curso lentamente progressivo, também caracterizada por fraqueza e atrofia muscular, sem dor, comumente unilateral do membro superior distal, conforme as Figura 2 e 3.

Figura 2 — Atrofia muscular distal no membro superior



Fonte: (HUANG; CHEN, 2011, p. 939-950).

Figura 3 — Atrofia muscular no membro superior esquerdo



Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

Em 1963, Keizo Hirayama e colaboradores apresentaram um estudo de vinte pacientes com atrofia muscular juvenil do membro superior unilateral (HIRAYAMA et al., 1963), discutindo com riqueza de detalhes a evolução e os exames complementares dos 12 primeiros pacientes com esta doença publicados em japonês, em 1959, fazendo o diagnóstico diferencial com as doenças progressivas dos neurônios motores (HIRAYAMA; TOYOKURA; TSUBAKI, 1959).

Estudaram a biópsia muscular de três pacientes, permitindo diferenciar definitivamente essa síndrome de miopatias como miosite e distrofia muscular, além

do início juvenil, atrofia muscular localizada com distribuição exclusiva no braço de um lado, e um curso não progressivo, caracterizando esta nova entidade (HIRAYAMA et al., 1987).

Manifestações sensitivas como hipoestesia, termoestesia, parestesias, com hiperhidrose e hipohidrose nas mãos afetadas foram descritas em pacientes estudados por Hirayama, de leve intensidade e, principalmente, no estágio inicial da doença (HIRAYAMA et al., 1963).

O exame histopatológico do músculo flexor ulnar do carpo mostrou atrofia de vários graus, com fibras musculares de tamanhos diferentes, leve acúmulo de núcleos sarcolêmicos, sem proliferação de tecido adiposo e conjuntivo, e nenhuma alteração vascular. Em resumo, a biópsia muscular demonstrou atrofia muscular grave sem inflamação, provavelmente indicando atrofia neurogênica secundária (HIRAYAMA et al., 1987).

Os mecanismos fisiopatogênicos da DH começaram a esclarecer-se após os primeiros estudos de autópsia mostrando lesões no corno anterior ou raízes nervosas dos segmentos cervical inferior e dorsal superior, compatíveis com a atrofia muscular dos pacientes com a DH (HIRAYAMA et al., 1987).

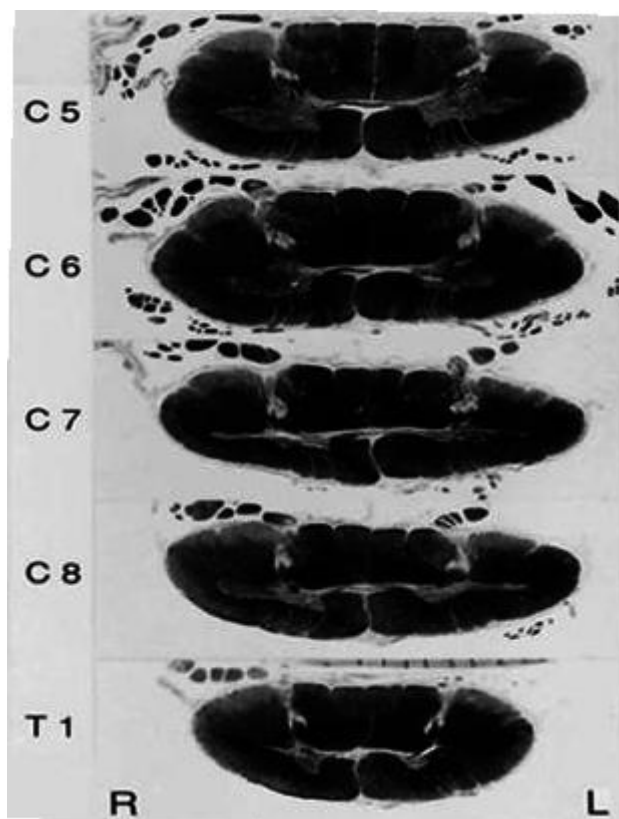
O estudo patológico da DH não esteve disponível até 1982, devido ao seu curso benigno. Antes dos dados da neuropatologia, houve debates extenuantes se a doença poderia ser classificada como uma nova entidade nosológica. Alguns pesquisadores consideraram a doença uma variante degenerativa da doença do neurônio motor, lesão traumática da medula espinhal cervical, poliomielite anterior ou siringomielia do corno anterior, entre outras (HIRAYAMA et al., 1987).

Os achados patológicos (Figura 4) e os estudos radiológicos (Figura 5) sugeriram que o mecanismo patogênico da doença estaria relacionada com a flexão repetida ou sustentada do pescoço que causaria uma lesão medular anterior com deslocamento do saco dural cervical, que é então comprimido contra a margem posterior do corpo vertebral. A medula espinhal, comprimida nesses segmentos, tem uma pressão intramedular aumentada que resulta em distúrbios da microcirculação no corno anterior, cuja estrutura torna-se mais vulnerável à isquemia na medula espinhal (HIRAYAMA et al., 1987; HIRAYAMA, 2000).

Após a publicação do primeiro caso de autópsia da DH, os achados neuropatológicos de poliomielopatia cervical isquêmica incentivaram as investigações neurorradiológicas do canal medular.

Embora o verdadeiro mecanismo patogênico das alterações durais ainda seja desconhecido, várias teorias hipotéticas foram formuladas: "canal dural tenso em flexão", "mielopatia de flexão", "ingurgitamento do plexo venoso posterior" e "crescimento desproporcional entre a coluna vertebral e o conteúdo do canal espinhal durante a puberdade" (HIRAYAMA, 2000). No entanto, a raridade da condição e o envolvimento assimétrico da medula espinhal não podem ser explicados apenas com essas teorias. Combinação de um fator de "ligamento epidural posterior [esparso em C6-C7]", "perda de fixação dural do pedículo dorsal mesmo em posição neutra na ressonância magnética" apontada por alguns neuroradiologistas, e "anormalidades patológicas de fibras de colágeno na dura ressecada na cirurgias" relatado por vários cirurgiões sugerem que alterações anormais da dura e ligamentos posteriores, bem como a existência de "ponte midural" em C1-C2 descrita por alguns neuroanatomistas, pode causar o deslocamento da medula cervical inferior. Além desses fatores mecânicos, foram relatadas anormalidades imunológicas, como hiperIgEemia e alteração de algumas citocinas e quimiocinas no soro e líquido cefalorraquidiano de pacientes com DH, embora sejam necessários mais estudos imunológicos da dura-máter cervical do paciente e das estruturas adjacentes, esses motivos levaram a Fukutake (2020) propor, além da teoria de Hirayama, uma nova hipótese sobre o mecanismo patogênico da DH, a "perda da inserção dural do pedículo dorsal devido a anormalidades imunológicas da dura-máter e ligamentos posteriores".

Figura 4 — Seções transversais da medula espinhal cervical. Atrofia dos cornos anteriores bilaterais, mais evidente em C7 e C8, predominantemente à esquerda



Nota: R(direita), L (esquerda)

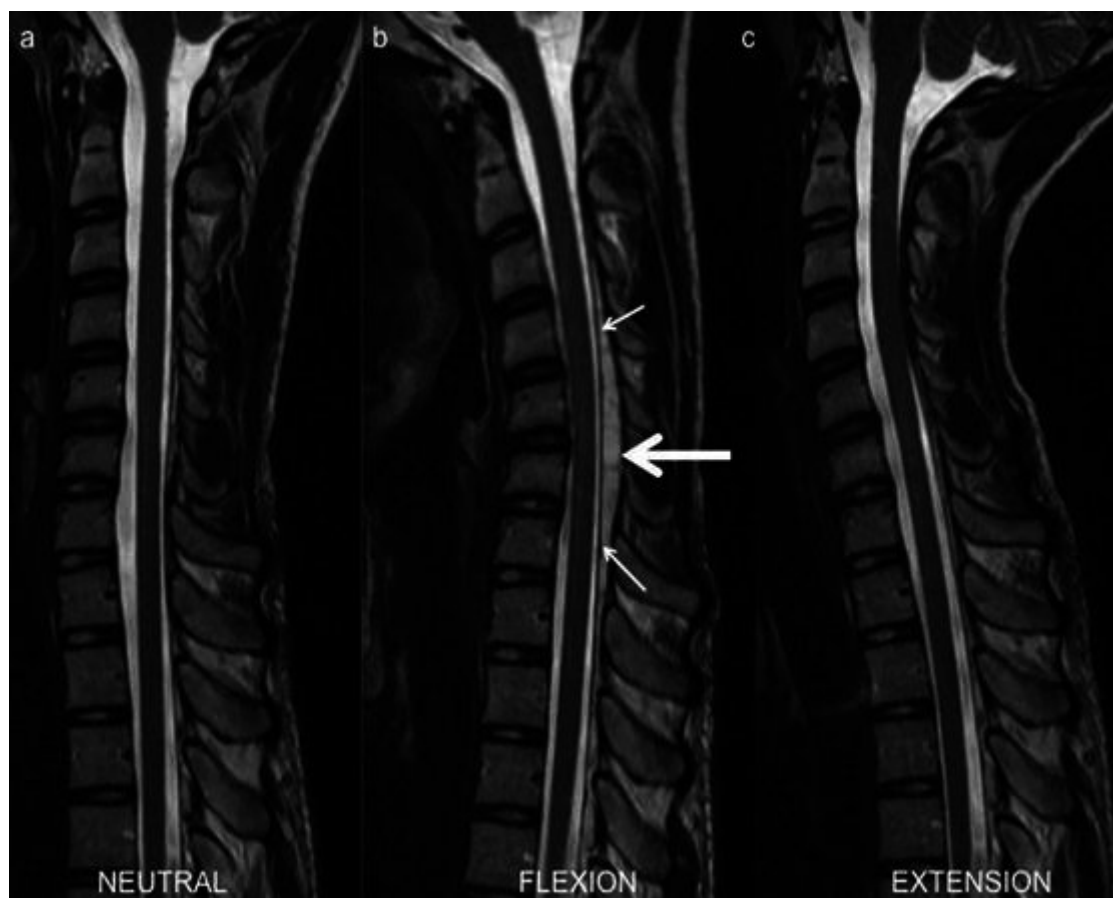
Fonte: (HIRAYAMA, 2000, p. 91-94).

A imagem por RM é a melhor ferramenta de diagnóstico para confirmar a DH e excluir outros distúrbios da medula espinhal e deve ser realizado na posição supina neutra e na posição com flexão da cabeça, comparando as duas imagens (VITALE ; CARANCI ; BRUNETTI, 2016).

Conforme relatado por Lehman et al. (2013), os achados mais importantes que podem ser encontrados são: perda de lordose cervical normal; atrofia focal e assimétrica; achatamento medular, melhor avaliado com sequência ponderada em T2 (com o “sinal dos olhos de cobra” quando a compressão do corno anterior da medula é destacado com o paciente em antero-flexão máxima); movimento anterior do saco dural posterior durante a flexão do pescoço; proeminência da região peridural posterior plexo venoso.

Em resumo, os estudos dinâmicos de ressonância magnética cervical mostram: um sinal intrínseco alto, achatamento assimétrico na posição neutra com aumento do espaço peridural posterior pelo deslocamento do saco dural e compressão da medula espinhal em estudos de flexão (Figuras 5 e 6).

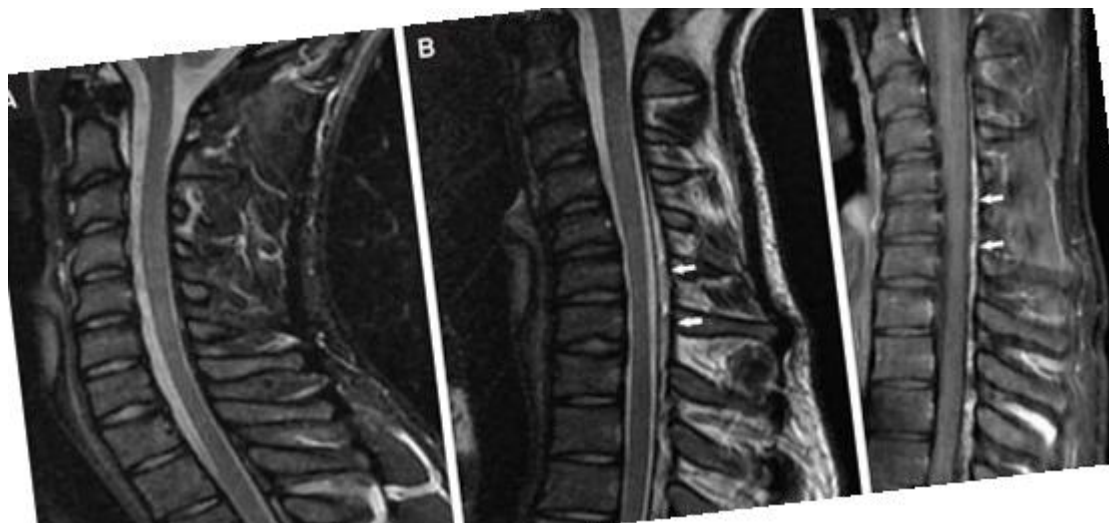
Figura 5 — RM de coluna cervical em T2, em posição neutra (a), flexão (b) e extensão (c). Mostrando deslocamento anterior da dura posterior com compressão anterior do cordão medular na região de C5/6 com a flexão do pescoço



Fonte: (KIESER; COX; KIESER, 2018, p. 1201-1206).



Figura 6 — RM de coluna cervical em T2, em posição neutra (a) e flexão (b) e (c) do paciente 8 de nosso estudo com DH



Fonte: (BOGONI et al, 2019).

A eletromiografia foi o estudo neurofisiológico realizado nas publicações do grupo de Hirayama e que mostrou potenciais de ação da unidade motora de alta amplitude, com longa duração, em associação com a redução do padrão de recrutamento dos potenciais da unidade motora durante a contração voluntária máxima nos músculos atrofiados. Potenciais de fasciculação e fibrilação foram observadas em alguns casos (HIRAYAMA et al., 1963).

Estudos de neurocondução mostram normalidade das velocidades de condução sensitivas, com latências e amplitudes dos potenciais de ação de nervo sensitivo normais (GUO; QIN; HUANG, 2012). As ondas F podem ter latência aumentada, e pode desaparecer com a flexão do pescoço (KUWABARA et al., 1999). A maior utilidade da ENMG tem sido no diagnóstico diferencial da esclerose lateral amiotrófica, que pode afetar a musculatura sistêmica e levar à insuficiência respiratória, e na amiotrofia espondilótica cervical, que causa danos aos neurônios motores superiores (XIANG et al., 2014).

A DH é considerada uma doença benigna dos neurônios motores focais, a fraqueza muscular e a atrofia são mais pronunciados nos músculos distais do membro superior. Não são necessários estudos de condução nervosa para o diagnóstico, mas podem ser utilizados para excluir outras condições. Os resultados da eletromiografia na DH mostram desnervação dos músculos atrofiados, e em mais de 90% dos pacientes também foi apresentada desnervação contra-lateral dos mesmos músculos (RONG-KUO et al., 2011).

As velocidades de condução dos nervos motores são normais, exceto uma diminuição mínima ocasional no nervo ulnar. Os potenciais de ação muscular composto apresentam amplitudes reduzidas nos músculos atrofiados (HIRAYAMA, 2000; KUWABARA et al., 1999; RONG-KUO et al., 2011).

Estudos genéticos tem sido realizados em alguns casos familiares de DH. Além disso, a presença de deleções no SMN1, SMN2 e SOD1 – relacionado com atrofia muscular espinhal e esclerose lateral amiotrófica, respectivamente –, sem encontrar alteração (MARTINEZ-CAYUELA et al., 2015).

Não há teste único que pode confirmar inequivocamente o diagnóstico, o que se baseia na história médica, investigação clínica, neuroimagem e EMG (LEHMAN et al., 2013).

Tashiro et al. (2006) propuseram critérios para o diagnóstico de DH, que são aqueles aplicados na atualidade (Quadro 1).

A DH deve ser considerada em qualquer paciente com histórico de fraqueza muscular e amiotrofia, principalmente das mãos, com um início insidioso dos sintomas e um curso lentamente progressivo, que pode estar acompanhado de aumento da debilidade muscular no frio (“paresia fria”), tremor, fasciculações, distúrbios vegetativos, sem distúrbios sensitivos, piramidais ou de nervos cranianos. É importante o reconhecimento precoce da doença, já que permite uma intervenção multidisciplinar cedo, conseguindo parar a progressão da doença.

#### **QUADRO 1 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DOENÇA DE HIRAYAMA**

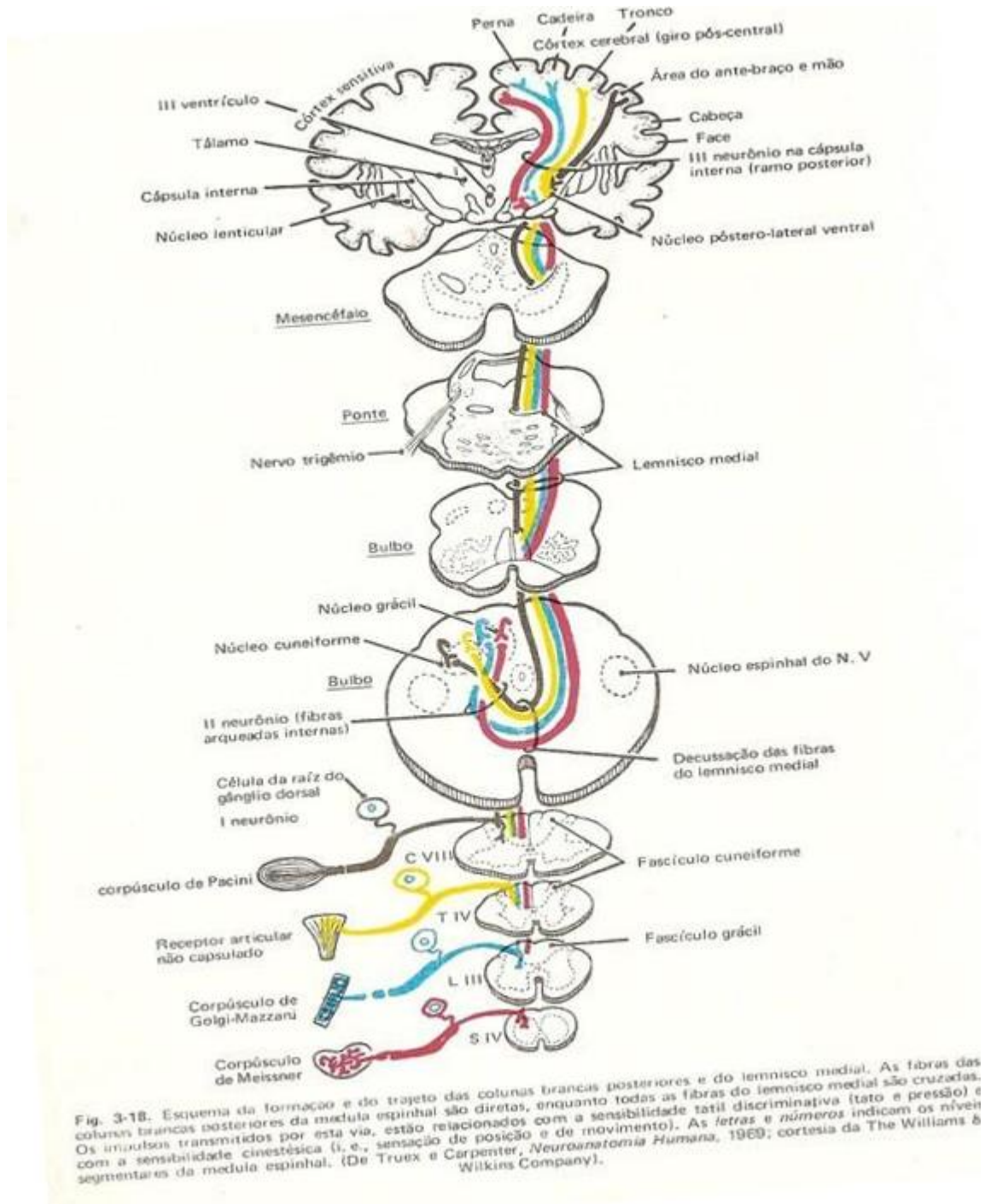
1. Fraqueza muscular distal e atrofia muscular no antebraço mão, embora os membros sem sintomas aparentes de DH podem mostrar anormalidades eletromiográficas;
2. Quase sempre envolve a extremidade superior unilateral;
3. Idade de início entre 10 e 20 anos;
4. Início insidioso com progressão gradual nos primeiros anos, seguido de estabilização;
5. Sem envolvimento dos membros inferiores;
6. Sem distúrbios sensitivos ou anormalidades nos reflexos tendinosos;
7. Exclusão de outras doenças.

## 1.2 POTENCIAL EVOCADO SOMATOSSENSITIVO

O sistema somatossensitivo consiste em duas subdivisões principais: o sistema da coluna dorsal — ou sistema dorsal-lemniscal — e o sistema espinotalâmico. O sistema coluna dorsal-lemniscal é responsável pela recepção mecânica (reconhecimento de objetos táteis, localização de contato com a pele, detecção de vibração e textura) e propriocepção (posição, movimento e força das articulações) (CRUCCU et al., 2008).

O sistema do trato espinotalâmico (também chamado de sistema extralemniscal) é responsável pela termorrecepção (frescor e calor), a nocicepção (dano e dor iminentes nos tecidos) e a viscerorecepção. Cada um dos dois sistemas pode ser dividido em quatro populações neuronais. O soma do neurônio de primeira ordem está situado nos gânglios da raiz dorsal, no gânglio trigeminal, no núcleo trigêmeo do mesencéfalo e no gânglio vagal nodoso. O neurônio de segunda ordem encontra-se nos núcleos da coluna dorsal (sistema lemniscal) ou no corno dorsal da medula espinhal (sistema do trato espinotalâmico); axônios do segundo neurônio cruzam a linha média. Ambos os sistemas projetam-se para os núcleos ventroposterior do tálamo (neurônio de terceira ordem) e daí para a rede de áreas do córtex somatossensitivo (neurônios de quarta ordem) como mostrado na Figura 7.<sup>2</sup>

Figura 7 — Via Dorsolemniscal



Fonte: CARPENTER (1978, p. 46).

<sup>2</sup> Id., 2008.

Em 1875, Richard Caton (Figura 8) apresentou na British Medical Association, em Edinburgo, Escócia, suas observações sobre flutuações no galvanômetro dos sinais no córtex exposto de macaco em resposta à estimulação de seus lábios e à luz brilhante nos olhos.

Figura 8 — Richard Caton (1842-1926)



Fonte: EEG Teaching (2020).

Em 1947, George Dawson (Figura 9), com eletrodos colocados no couro cabeludo, sobrejacente aos lobos parietais, obteve respostas a estímulos elétricos repetitivos dos nervos medianos e foram amplificadas e exibidos em uma tela de osciloscópio de armazenamento. Fotografias de Dawson, de múltiplas respostas evocadas somatossensitivas sobrepostas, mostraram um primeiro pico de latência positivo aos 28 ms (Figura 10). Em 1954, Dawson desenvolveu o medidor de sinal eletromecânico, com técnicas de promediação de sinais para extrair as respostas no tempo de maior amplitude, separando aleatoriamente o ruído cortical do EEG, o que facilitou a reprodução dos achados iniciais. Em 1970, Jewett e Williston (1971), usando a técnica de Dawson de promediação, conseguiram registrar a resposta auditiva com eletrodos no couro cabeludo humano.

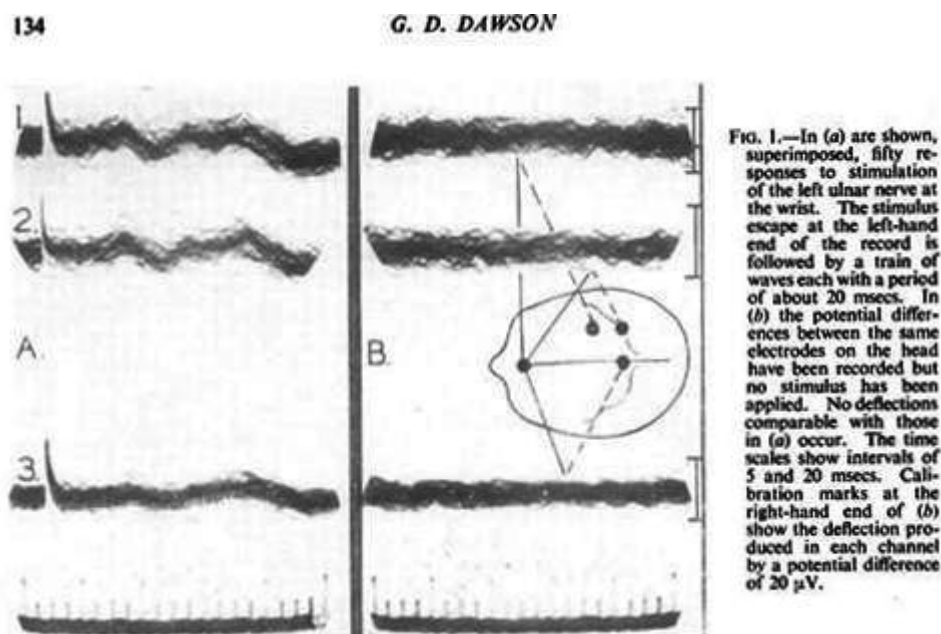
Assim, para muitos, Caton deve ser considerado o fundador da evocação de respostas, e Dawson, o refinador de potenciais evocados humanos (FINE; SUPALA; LOHR, 2007).

Figura 9 — George Dawson (1912-1983)



Fonte: (CÉREBRO & MENTE, online).

Figura 10 — Potenciais evocados somatossensitivos obtidos por Dawson



Fonte: Dawson e Scott (1949, p. 259).

Diferentemente das técnicas convencionais de condução do nervo sensitivo, usadas principalmente para avaliar o segmento distal do nervo periférico, os estudos de PESS avaliam todo o comprimento das vias aferentes. Estímulos elétricos, mecânicos, térmicos ou a jato de ar podem gerar respostas detectáveis. No cenário

clínico, são usados estímulos elétricos, pois geram potenciais de ação síncronos e facilmente controlados clinicamente (MANZANO; MANGINI; GIULIANO, 2007).

O estímulo é geralmente constituído pela aplicação transcutânea de um breve choque elétrico, início e final abrupto (200 a 500  $\mu$ s). Os estímulos elétricos usados para gerar essas respostas são pulsos de onda rectangular — geralmente com duração de 0,2 milissegundos —, aplicados ao nervo periférico com o cátodo proximal ao ânodo, a uma frequência de 2 Hz. Em relação à intensidade dos pulsos, as respostas evocadas centrais atingem sua amplitude máxima quando a intensidade do estímulo está entre três e quatro vezes o limiar sensitivo, o que equivale a um valor ligeiramente acima do limiar motor clínico (MANZANO; MANGINI; IULIANO, 2007; AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY, 1984).

Esse tipo de estímulo provoca a estimulação das fibras grossas que compõem os nervos periféricos. Não há efeitos da descarga motora retrógrada nos nervos motores ou nas projeções centrais das fibras sensitivas. A intensidade do estímulo é ajustada para ativar as fibras nervosas mielinizadas de baixo limiar, que, nas fibras motoras, provocam uma pequena contração dos músculos inervados. A atividade desencadeada nessas fibras, ao entrar no sistema nervoso central, vai para interneurônios locais na substância cinza medular, no nível da entrada da fibra e, através da extensão principal dessas fibras, sobe pelos cordões posteriores à via medial lemniscal (núcleos do cordão posterior, núcleos talâmicos medial ou ventroposterolateral e daí via radiação talamocortical para as áreas primárias do córtex cerebral) (MANZANO; MANGINI; GIULIANO, 2007; CRUCCU et al., 2008).

Essas respostas são compostas de vários componentes ou grafoelementos, cada um relacionado a algum ponto de geradores neurais no caminho recorrido pelo estímulo. Geralmente, na neurologia clínica, os nervos estimulados são os nervos mediano e tibial nos membros superiores e inferiores, respectivamente, embora outros nervos possam, eventualmente, ser estudados (AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY, 1984; AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE, 1999).

Eletrodos de registro para estudar nervos na extremidade superior geralmente incluem o ponto de Erb na fossa supraclavicular (obtendo um componente com um pico negativo com uma latência de cerca de 9 msec, designado N9), a coluna cervical (um pico negativo em cerca de 13 msec designado N13), e o couro cabeludo contralateral sobreposto à área do córtex sensorial primário, correspondendo a C3 ou



C4 do Sistema Internacional 10-20 (um pico negativo em cerca de 20 mseg, designado N20). Além disso, um eletrodo de referência é colocado na testa (Fz) e um eletrodo de aterramento é colocado próximo ao local de estimulação.

As fontes dessas respostas permanecem controversas, embora N9 possa ser gerado por fibras no plexo braquial. Acredita-se que o N13 seja gerado pelos núcleos da coluna dorsal e o N20 pelas radiações tálamo-corticais e, possivelmente, o córtex sensitivo primário e o córtex motor. Ocasionalmente, um pico negativo de latência de aproximadamente 11 mseg (N11) precede a resposta N13 e acredita-se que reflita a atividade nas colunas posteriores e na zona de entrada da raiz dorsal da medula espinhal.

O registro do PESS dos nervos situados na extremidade inferior geralmente inclui a colocação de eletrodos de registro na coluna lombar sobre o processo espinhoso L3, na coluna torácica inferior em T12 e no couro cabeludo sobre o córtex sensitivo primário (Cz).

Quando o nervo tibial é estimulado no tornozelo, as respostas esperadas incluem as seguintes: um pico negativo com uma latência aproximada de 19 mseg registrado em L3 (designado L3S), em T11, um pico negativo em cerca de 21 mseg (designado T11S), no couro cabeludo, um pico positivo em aproximadamente 37 a 40 ms (designado P37 ou P40), seguido por um pico negativo com uma latência de cerca de 45 ms (designado N40 ou N45).

A resposta L3S reflete a atividade nas raízes nervosas da cauda equina, enquanto a resposta T11S é considerada gerada pelas fibras dorsais da medula espinhal e os potenciais do couro cabeludo são considerados reflexos da atividade tálamo-cortical. As latências de pico entre as ondas N13-N20 ou N21-P37/N40 funcionam como uma medida do tempo de condução ao longo das vias somatossensitivas central e espinhal. A condução através do sistema nervoso central é referida como tempo de condução central e é medida de N13 a N20 na extremidade superior e de L3S a P40 na extremidade inferior (AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY, 1984; AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE, 1999).

Os PESS são interpretados clinicamente do ponto de vista anatomofuncional dos geradores das diferentes ondas ou componentes. A ausência de um componente esperado sugere que o caminho está comprometido no segmento anterior ou no nível de seu gerador. Por outro lado, a presença de um componente esperado, mas com

latência prolongada, sugere a existência de comprometimento da via da mielina (MANZANO; MANGINI; GIULIANO, 2007).

A estimulação dos nervos periféricos origina uma sequência limitada no tempo de potenciais de ação e potenciais pós-sinápticos estacionários ao longo da via somatossensitiva dorsal. A soma espacial e a condução do volume permitem o registro na superfície do PESS.

Baseando-se nas origens do PESS, considere critérios que devem ser atendidos para estabelecer uma relação causal entre a atividade em uma estrutura neural e um potencial registrado no couro cabeludo. De acordo com Emerson e Pedley (1984): o evento neural e o potencial da superfície devem ocorrer simultaneamente; deve haver evidência de que o evento neural produza um sinal que pode ser gravado além dos limites da estrutura da fonte e deve ser determinado que não exista outra atividade neural simultânea que possa explicar ou contribuir substancialmente para o registro do couro cabeludo.

PESS são usados para avaliar o sistema nervoso central e periférico. Os resultados podem ser úteis para mostrar que uma lesão está presente nas vias somatossensitivas, ajudando a localizá-la e fornecendo um guia prognóstico (CRUCCU et al., 2008). A estimulação elétrica, como é usada atualmente, permite a avaliação de vias relacionadas às fibras periféricas grossas, enquanto a avaliação eletrofisiológica dos nervos, plexos e raízes periféricos é realizada de maneira mais adequada e informativa por meio de estudos eletroneuromiográficos (CRUCCU et al., 2008; WALSH; KANE; BUTLER, 2005).

Para estabelecer um diagnóstico neurológico válido das lesões do sistema somatossensitivo, frequentemente são necessários exames complementares confirmatórios, além das características clínicas (BAUMGÄRTNER; GREFFRATH; TREEDE, 2012). Para o envolvimento de grandes fibras e coluna dorsal, os testes neurofisiológicos clínicos, como o registro dos potenciais de ação nervosa e o PESS,

são procedimentos padrão que adicionam evidências objetivas a um diagnóstico que, pela história do paciente e avaliação clínica da sensibilidade, já pode ser considerado provável. Segundo Baumgärtner, Greffhath e Treede (2012), o teste da função das fibras finas e do trato espinotalâmico deve ser de igual relevância clinicamente, e também é relevante investigar as funções do sistema nociceptivo na pesquisa da dor. No entanto, em algumas situações, quando o comprometimento é grave, esse estudo pode ser útil. Nas disfunções da medula espinhal, o PESS é

sensível ao envolvimento das vias posteriores da medula, permitindo a detecção de envolvimento subclínico, avaliando situações clínicas duvidosas e documentando objetivamente o envolvimento da via. No envolvimento de outras vias espinhais, com preservação das vias posteriores da medula, as respostas são normais; uma exceção é o envolvimento da substância cinzenta na entrada de fibras relacionadas ao nervo estimulado e, nesse caso, o componente N13 relacionado ao nervo mediano (ou N22 relacionado aos membros inferiores), gerado por interneurônios segmentares, pode estar ausente (AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY, 1984).

Nas disfunções envolvendo o tronco encefálico, o PESS é útil e sensível se a via lemniscal for afetada. Nas lesões que envolvem o tálamo (principalmente os núcleos ventroposterolaterais), todas as ondas são normais, com exceção das ondas de origem cortical, reduzidas, ausentes ou com latências prolongadas. Esse é o mesmo padrão de respostas encontrado no envolvimento cortical na área 3b (MAUGUIERE, 1983; LOGI et al., 2003).

Nos casos em que ocorre mioclonia cortical, potenciais corticais com amplitudes marcadamente altas são frequentemente registrados, sendo conhecidos como potenciais gigantes, que também podem ser observados no EEG. Nessas situações, os resultados são de uso clínico, pois refletem um aumento na excitabilidade cortical. Foram relatados potenciais gigantes em pacientes com epilepsia mioclônica progressiva, lipofuscinose ceróide no final da infância e em alguns pacientes com epilepsia fotossensível. Esses potenciais ainda podem ser vistos em algumas formas de doenças mitocondriais e em alguns casos de epilepsias benignas da infância. PESS gigantes relacionadas ao mioclonia são reconhecidas como uma expressão de hiperexcitabilidade do córtex cerebral. Embora a fisiopatologia ainda não esteja clara, ela pode refletir uma função cortical anormal com repercussão em uma área distante, ou seja, a hiperexcitabilidade do córtex somatossensitivo pode induzir neurônios do trato piramidal no córtex motor a gerar mioclônias (BÁEZ MARTÍN et al., 2001; BERKOVIC et al., 1993; VIDAL-DOURADO et al., 2016).

Em doenças que envolvem a bainha de mielina, o PESS pode ser útil; assim, na esclerose múltipla (EM) com envolvimento cerebral, ou da medula espinhal, as anormalidades no PESS estão presentes em 90% dos pacientes com diagnóstico definitivo e em aproximadamente 50% dos pacientes com sinais ou sintomas sensitivos. Especificamente, as anormalidades da PESS do nervo tibial eram mais

frequentes. Anormalidades nos parâmetros do PE pareceram correlacionar-se melhor com a incapacidade na EM do que as medidas convencionais da carga da lesão por RM. Ramanathan et al. (2013) demonstraram que o prolongamento das respostas corticais do nervo tibial (P37) também era um biomarcador neurofisiológico robusto de incapacidade na EM e para avaliar a função do tronco cerebral para prever a progressão da doença em pessoas com síndrome clínica isolada (CRNOŠIJA et al., 2020).

Os potenciais obtidos dos membros inferiores são mais sensíveis devido à maior extensão coberta pela salva de potenciais no sistema nervoso central (SAND et al., 2013).

Os PESS dos membros inferiores são bons indicadores do status de incapacidade nas recidivas da neuromielite óptica (NMO). PESS de membros inferiores podem ser uma boa ferramenta para refletir a frequência de recaídas de NMO (TSAO et al., 2014).

Anormalidades também foram descritas em adrenoleucodistrofia, adrenomieloneuropatia e leucodistrofia metacromática. Nas doenças degenerativas que apresentam comprometimento dessas vias, podem ser detectadas anormalidades, como nos casos de ataxia de Friedreich, ataxias cerebelares hereditárias e paraparesia espástica hereditária (CRUCCU et al., 2008; WALSH; KANE; BUTLER, 2005; AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE, 1999).

O envolvimento multifocal da substância branca central, clinicamente ou eletrofisiologicamente, não é específico da EM, mas pode ocorrer em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, deficiência de vitamina B12 ou vitamina E, neurosífilis, síndromes atáxicas hereditárias, paraplegia espástica hereditária (TAGLIATI et al., 2000; MISRA; KALITA; DAS, 2003; NUWER et al., 1983; THOMAS et al., 1981).

Os potenciais evocados de curta latência são, em geral, úteis para avaliar pacientes em coma, pois não se alteram nos estados metabólicos e farmacológicos (LOGI, et al., 2003; MACHADO, 1994). A ausência de respostas corticais (N20), bilateralmente, é um sinal confiável de prognóstico ruim. Pacientes que apresentam preservação unilateral dessas respostas podem apresentar recuperação funcional. As meta-análises da ausência bilateral de respostas corticais N20, registradas após 72 horas, podem prever a morte ou o estado vegetativo persistente com uma

especificidade de 99% no coma anóxico-isquêmico e cerca de 95% no coma traumático (LUCCAS et al., 1990; YOUNG; WANG; CONNOLLY, 2004).

Outra ferramenta neurofisiológica robusta é o uso dos PE para prognóstico e monitoramento de lesões traumáticas no cérebro e na medula espinhal (CARTER; BUTT, 2001). Mais úteis no cenário de atendimento neurocrítico são os potenciais evocados somatossensitivos do nervo mediano, que interrogam a conectividade intacta dos nervos sensitivos periféricos às projeções corticais (ROBINSON et al., 2003).

Os PESS são avaliados como normais, anormais (latência aumentada ou amplitude reduzida) ou ausentes de cada lado. Quando ausente bilateralmente ou normal após o trauma, os PESS podem ajudar a detectar pacientes com prognóstico ruim ou bom. Por exemplo: os PESS normais, após o trauma, estão associados a uma chance de 57% de boa recuperação, enquanto os PESS ausentes bilateralmente estão associados a apenas 1% de chance de recuperação funcional. Além disso, medidas repetidas de PESS também podem ajudar a detectar pacientes com hérnia de tronco cerebral devido à interrupção dessas conexões funcionais ou com isquemia cerebral correlacionada com evidências de bulbo jugular de conteúdo reduzido de oxigênio. Alterações no PESS do mediano podem preceder o aumento da pressão intracraniana em 30% das vezes (ROBINSON et al., 2003; AMANTINI et al., 2009).

A busca por mudanças nas vias sensitivas nas doenças dos neurônios motores tornou-se uma nova indicação para o PESS. Segundo Iglesias et al. (2015), o tempo de condução periférica foi normal (latência N9), mas com base na latência N20, o tempo de condução central (entre medula espinhal e córtex parietal) foi mais lento ( $p < 0,05$ ). PESS alterados também foram correlacionados com a duração da doença ( $p < 0,05$ ). Em conjunto, a imagem espinhal e a eletrofisiologia ajudaram a identificar 85% dos pacientes com defeito sensitivo subclínico, enquanto os métodos separados revelaram valores anormais em  $\pm 60\%$ .

Da mesma forma, PESS e potenciais evocados motores podem fornecer informações prognósticas indicativas de recuperação da função de deambulação, mão e bexiga após lesão da medula espinhal ou como um complemento aos testes clínicos para prever resultados funcionais medidos pelo Índice de Barthel. Essas descobertas do PESS são ainda mais evidentes quando não conseguem melhorar com o tempo. Da mesma forma, o registro da resposta simpática cutânea pode fornecer informações sobre a extensão e o nível das lesões do sistema nervoso simpático espinhal. Em

geral, os potenciais evocados têm menos interferência por sedação ou hipotermia que o EEG (ROSENTHAL, 2012).

O PESS pode fornecer uma avaliação objetiva e reprodutível do neuraxis do nervo periférico ao córtex, complementando as informações obtidas nos exames clínicos e neurorradiológicos e, como tal, são úteis na neurologia pediátrica. Os PESS são úteis no monitoramento de procedimentos cirúrgicos e de coma, na detecção de anormalidades pré-clínicas, particularmente nos padrões de anormalidades, e na localização de lesões no sistema sensitivo (FAGAN; TAYLOR; LOGAN, 1987).

O PESS também demonstrou sua utilidade no diagnóstico de doenças que afetam, principalmente, o sistema nervoso periférico, como polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (SALHI et al., 2014; DZIADKOWIAK et al., 2020), síndrome de Guillain-Barré (BROWN; FEASBY, 1984), mononeuropatia (DIAS et al., 2004; TRIPLETT; ROBERTSON; YIANNIKAS, 2019),

neuropatia hereditária tipo Charcot-Marie-Tooth (COSI et al., 1989), neuropatia diabética (PALMA et al., 1994) e polineuropatia (SYNEK, 1987). Os PESS também são importantes métodos complementares de diagnóstico na avaliação eletrofisiológica de radiculopatias e mielopatias (BEYAZ; AKYÜZ; US, 2009; YUE; HALE; KNECHT, 2017; CRUZ et al., 1998; CRISTANTE, 2009).

O PESS pode fornecer informações de diagnóstico além dos métodos eletrodiagnósticos convencionais e que o PESS com registro lombar pode ter uma vantagem sobre os registrados no couro cabeludo e o PESS estimulado por nervos sensitivos sobre os estimulados por nervos mistos (BEYAZ; AKYÜZ; US, 2009).

Por último, mas não menos importante, o uso do PESS para monitorar a função das vias sensitivas durante procedimentos cirúrgicos tornou-se progressivamente uma de suas aplicações mais importantes. Embora sejam mais frequentemente usados em procedimentos da coluna vertebral (FOTAKOPOULOS et al., 2010; NUWER; SCHRADER, 2019), como correção da escoliose, os PESS revelaram-se úteis para alertar os cirurgiões sobre danos cerebrais iminentes nas cirurgias de aneurisma e outras intervenções neurovasculares, cirurgia de tumor de fossa posterior e cirurgia cardíaca ou aórtica com parada circulatória (MACDONALD et al., 2019).

Nos últimos anos, novas técnicas foram adicionadas a esse universo de PESS, como os estimuladores de calor a laser e os potenciais evocados por calor de contato (CHEP), os quais se tornaram uma ferramenta de pesquisa reconhecida na avaliação da integridade do sistema nociceptivo e ganharam importância na investigação

diagnóstica de pacientes com suspeita de neuropatia de fibras finas. Os CHEP não apenas apresentam um alto potencial de diagnóstico em polineuropatias dependentes do comprimento, mas também em pacientes com padrões de anormalidades sensitivas dependentes do comprimento (ROSNER et al., 2018). Os estimuladores de calor a laser têm sido amplamente utilizados para estudar respostas de nocicepção com tempo fixo, pois fornecem um método quase ideal para ativar seletivamente os nociceptores cutâneos de fibra A $\delta$  e fibra C (STEFANO et al., 2017; HÜLLEMANN et al., 2017).

O PE deve ser visto como um mecanismo complementar para o exame neurológico bem realizado, pois pode corroborar aspectos duvidosos ou destacar desvios da fisiologia normal indetectáveis pela semiologia convencional. O PE pode, por exemplo, auxiliar no diagnóstico de um paciente com mielopatia cervical que apresenta, apesar de ser assintomático do ponto de vista clínico, alterações evidentes no PE visual; isso seria uma indicação inequívoca da presença de pelo menos duas lesões distintas no SNC (BRASIL-NETO, 1992).

Guerreiro e Ehrenberg (1982) apresentaram uma revisão sobre o PESS com três casos clínicos. Este foi o primeiro artigo brasileiro sobre o assunto, e eles descreveram a técnica de PESS estimulando o nervo do membro superior, mencionando que uma técnica para estimular o nervo fibular seria promissora. Atualmente, o PESS é uma realidade para estimular o nervo tibial. Eles ressaltam que o PESS, após a estimulação nervosa, é um teste clínico não invasivo e exclusivo, usado para avaliar as vias somatossensitivas. Demonstrou-se um teste clínico confiável e útil, particularmente em pacientes com EM e em coma.

Os estudos do PESS fizeram um progresso constante desde a descrição original de Dawson (DAWSON, 1947; DAWSON; ELITHORN, 1954). A introdução da tecnologia da informação permitiu a análise digital e, portanto, levou a uma rápida

escalada no uso do PESS e de outros estudos de PE no domínio clínico. Ainda restam questões importantes para delinear claramente o escopo prático dos PE e seu uso adequado, incluindo padronização de técnicas e nomenclatura, localização precisa de geradores neurais, elucidação de vários fatores que afetam as determinações e o estabelecimento de valores normativos.



## 2. OBJETIVOS

Tomando como premissa que a etiopatogenia da DH é atribuída ao deslocamento para frente da parede posterior do canal dural cervical inferior na flexão do pescoço causando compressão acentuada e achatamento da medula espinhal inferior, o que pode resultar em compressão da coluna posterior da medula espinhal e que resulte em anormalidades dos PESS, foram traçados os seguintes objetivos.

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem o propósito de avaliar a via somatossensitiva através do estudo do PESS, em pacientes com Doença de Hirayama.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as latências das ondas N9, N20, N21 e P40 do PESS.
- Descrever as latências interpicos N9-N20 e N21-P40.
- Registrar as amplitudes das ondas N9, N20, N21 e P40.
- Comparar a simetria dos componentes do PESS.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 DESENHO DA PESQUISA**

Este é um estudo transversal, prospectivo, descritivo e realizado num centro único. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob o número 4.340.521 (Anexo 2). Todos os estudos foram conduzidos de acordo com os princípios éticos após obtenção do consentimento informado dos pacientes (Anexo 3).

#### **3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos no estudo pacientes com idade acima de 18 anos, que preencheram os critérios diagnóstico de DH, incluindo: (a) início antes dos 25 anos; (b) fraqueza predominante distal unilateral ou bilateral de membros superiores sem comprometimento sensitivo; (c) evolução clínica estática após progressão lentamente insidiosa; (d) sem envolvimento de membros inferiores; e (e) sem história de siringomielia, tumor medular, anormalidade vertebral cervical, neuropatia motora multifocal, distrofia muscular congênita, trauma, inflamação, infecção ou qualquer outra causa para os achados clínicos (HIRAYAMA, 2000; TASHIRO et al., 2006) que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Os critérios de exclusão foram: pacientes com idade abaixo de 18 anos, ausência dos critérios diagnósticos da DH.

#### **3.4 AMOSTRA**

Foram incluídos 8 pacientes com DH e 8 pacientes com espondilopatia cervical (EC). A seleção de pacientes com EC como grupo controle foi devido a terem como similitude fisiopatológica o comprometimento medular cervical inferior em exames de RM (KAWAGUCHI et al., 2003).

Na mielopatia espondilótica cervical, a diminuição do suprimento vascular é devido à compressão da artéria espinhal anterior pela hérnia do disco cervical posterior, desempenhando um papel importante na fisiopatologia da disfunção motora. Portanto, a atrofia muscular na DH e na EC podem compartilhar mecanismos semelhantes de lesão isquêmica crônica das células do corno anterior. Os resultados de estudo eletrofisiológico prévio fornecem evidências para apoiar esta hipótese (RONG-KUO et al., 2011).

Foram analisados os PESS dos membros superiores e inferiores, realizados no período de outubro de 2018 a julho de 2019. Todos os pacientes, nascidos e residentes no sul do Brasil, foram recrutados no ambulatório de doenças neuromusculares do Serviço de Neurologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

### 3.5 ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS SOMATOSSENSITIVOS

Os PESS foram obtidos por estimulação elétrica transcutânea do nervo mediano no punho (Figura 11) e do nervo tibial posterior no tornozelo (Figura 12), em ambos os lados, e foram registradas alternadamente, conforme recomendado pela Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica (Figura 13), usando o software Nihon-Kohden Neuropack. Os sujeitos estavam deitados em uma mesa de exame e a temperatura da pele foi controlada para ser superior a 32°C. Para os PESS do nervo mediano, foram incluídos dois canais de gravação: eletrodos contralaterais central-parietal-Fz para o canal 1, Erb ipsilateral e Erb contralateral para o canal 2. Para os PESS do nervo tibial posterior, a configuração consistiu em dois canais de gravação: Cz eletrodo e Fz para o canal 1 e eletrodos T12 (processo espinhoso das 12 vértebras torácicas) e crista ilíaca para o canal 2.

Os eletrodos de registro foram eletrodos de copo. A impedância do eletrodo da pele deve ser menor que 5000 Ohms. A taxa de estimulação foi de 5 Hz e o tempo de análise foi de 50 milissegundos para estimulação do membro superior e 100 milissegundos para o membro inferior. Utilizamos um filtro passa-alto a 1 Hz e um filtro passa-baixo a 5000 Hz.

Os potenciais foram identificados na curva obtida pela média de duas séries de 500 aquisições reproduzíveis para cada nervo estimulado com o músculo alvo minimamente ativo. Coletamos a amplitude e a latência dos diferentes componentes

obtidos em cada canal. A latência foi medida na amplitude do pico, e a amplitude foi medida entre o pico e o final do potencial. A interpretação foi baseada em nossos padrões de laboratório, usando a mesma técnica e aparelho (Quadro 2).

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram fornecidos dados de dois grupos de pacientes, sendo o grupo com DH chamado de "caso", e o grupo com EC denominada "controle".

Os grupos foram comparados quanto à idade, sexo, resultado do estudo dos potenciais evocados somatossensitivos (N9, N20, N21, P40) e presença de medidas alteradas. Os componentes examinados foram latências absolutas e interpicos de N9 e N20 nos membros superiores e latências absolutas, e interpicos de N21 e P40 nos membros inferiores. O PESS foi considerado alterado quando o tempo de condução em um dos quatro membros estivesse prolongado ou a resposta ausente.

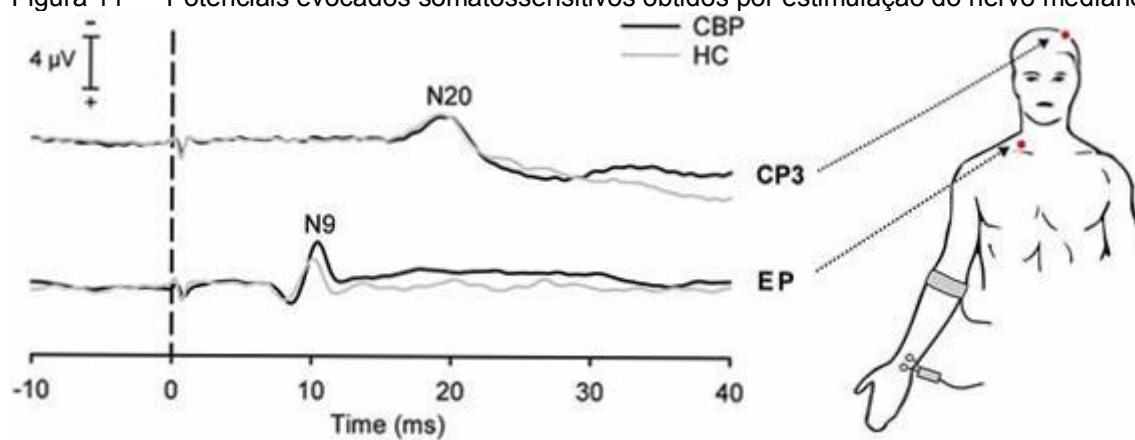
Para comparar proporções, foi utilizado o teste exato de Fisher e, para comparar medidas quantitativas, foi utilizado o teste de Mann Whitney. As medidas quantitativas foram representadas pela Mediana e Intervalo Interquartil (Primeiro Quartil; Terceiro Quartil).

Quadro 2 — Potenciais evocados somatossensitivos: valores de referência para membros superiores e inferiores

Ondas	Latência média	Desvio padrão
<b>Nervo Mediano</b>		
N9	9.8 ms	1.7 ms
N13	12.6 ms	1.0 ms
N20	19.8 ms	3.2 ms
Intervalo N9-N20	9.7 ms	1.1 ms
<b>Nervo Tibial</b>		
N21	21.8 ms	3.5 ms
P40	38.0 ms	5.9 ms
Intervalo N21-P40	16.0 ms	5.0 ms

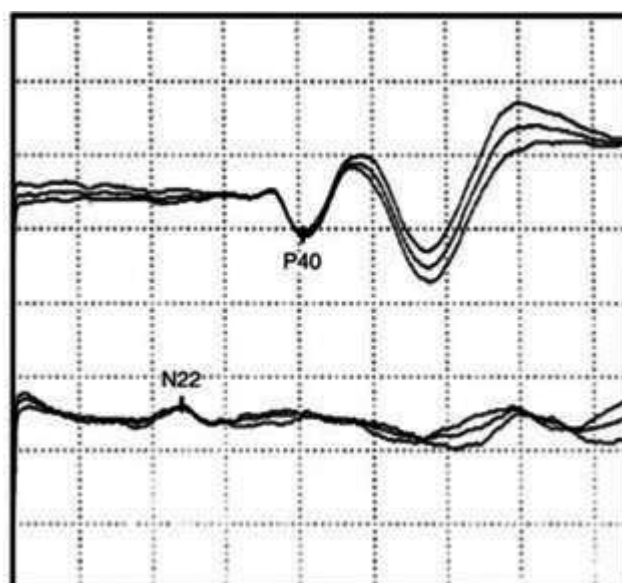
Fonte: Modificado de Brasil-Neto et al. (1989) e Cruccu et. al., 2008.

Figura 11 — Potenciais evocados somatossensitivos obtidos por estimulação do nervo mediano



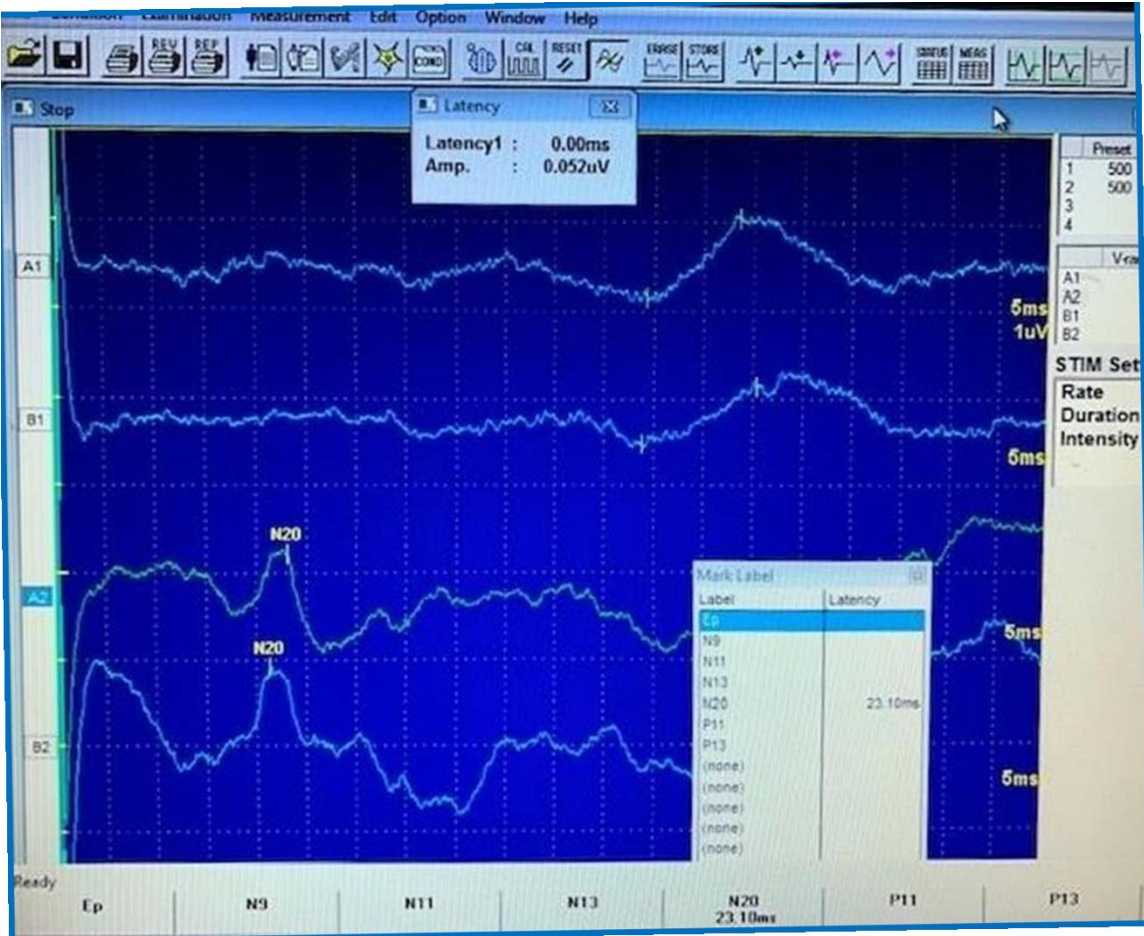
Fonte: Puta (2017, p. 521).

Figura 12 — Potencial evocado somatossensitivo por estimulação do nervo tibial no tornozelo



Fonte: Manzano, Mangini e Giuliano (2017).

Figura 13 — PESS por estímulo do nervo tibial no paciente 1



Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

#### 4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Foram avaliados sete homens e uma mulher com DH (Tabela 1). Os dados obtidos foram comparados a um grupo controle composto por oito pacientes com espondilopatia cervical, seis homens e duas mulheres.

Tabela 1 — Resultados do PESS dos membros superiores no grupo caso

Sexo	Idade	N9 D*	N9 E*	N20 D*	N20 E*	Intervalo N9/N20 D*	Intervalo N9/N20 E*
M	25	14.8	9.4	26.0	27.5	11.2	18.1
F	54	10.4	10.4	20.8	19.3	10.4	8.9
M	50	10.7	10.4	20.4	19.8	9.7	9.4
M	47	9.95	9.8	19.6	19.3	9.7	9.5
M	18	10.0	10.0	29.4	31.0	19.4	21.0
M	23	11.3	11.5	22.0	23.0	10.7	11.5
M	29	10.5	9.9	21.0	19.5	10.5	8.6
M	20	10.1	9.7	20.0	20.4	9.9	10.7

Nota: M=masculino, F=feminino, D=direita, E=esquerda

\*msec

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

##### 4.1 COMPARAÇÃO DE PROPORÇÕES

Não foi encontrada diferença entre as proporções de gênero ou alterações no PESS entre os grupos. A comparação entre as proporções das mudanças foi feita considerando os lados direito e esquerdo separadamente e juntos (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

##### 4.2 ASSIMETRIA

A proporção de resultados alterados foi comparada dentro do grupo de casos entre os lados direito e esquerdo, mas não houve diferença significativa.



Tabela 2 — Proporções de gênero e alterações nos resultados do PESS

	<b>Grupo Caso</b>	<b>Grupo Controle</b>	<b>P=valor</b>
<b>Masculino</b>	1 (12,5%)	2 (25%)	1
<b>Feminino</b>	7 (87,5%)	6 (75%)	
<b>N9 direita anormal</b>	1 (12,5%)	0	1
<b>N9 esquerda anormal</b>	0	0	-
<b>N20 direita anormal</b>	2 (25%)	1 (14,3%)	1
<b>N20 esquerda anormal</b>	2 (25%)	1 (14,3%)	1
<b>N9/N20 intervalo direito anormal</b>	1 (12,5%)	0	1
<b>N9/N20 intervalo esquerdo anormal</b>	2 (25%)	1 (14,3%)	1
<b>N21 direito anormal</b>	0	0	-
<b>N21 esquerdo anormal</b>	0	0	-
<b>P40 direito anormal</b>	2 (25%)	1 (14,3%)	1
<b>P40 esquerdo anormal</b>	2 (25%)	1 (16,7%)	1

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

### 4.3 COMPARAÇÃO DE MEDIDAS

Foi encontrada uma diferença significativa entre as idades dos grupos, com o grupo Caso tendo uma idade mediana abaixo daquela constatada no grupo controle.

As medidas obtidas pelo PESS, latências, intervalos e amplitudes, também foram comparadas entre os grupos e não foi encontrada diferença significativa para nenhum deles. Em três pacientes, realizamos o estudo PESS com flexão do pescoço, que não mostrou diferenças em relação ao exame inicial.

Tabela 3 — Comparação entre as proporções dos resultados do PESS

	<b>Grupo Caso</b>	<b>Grupo Controle</b>	<b>P=valor</b>
<b>N9 anormal</b>	1 (6,3%)	0	1
<b>N20 anormal</b>	4 (25%)	2 (14,3%)	0,65
<b>N9/N20 intervalo anormal</b>	3 (18,8%)	1 (7,1%)	0,6
<b>N21 anormal</b>	0	0	-
<b>P40 anormal</b>	4 (25%)	2 (15,5%)	0,66

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

Tabela 4 — Resultados do PESS

	<b>Grupo Caso</b>	<b>Grupo Controle</b>	<b>P=valor</b>
<b>Idade em anos</b>	27 (22-47)	59 (46-65)	0,015
<b>N9 direita *</b>	10,45 (10,07-10,85)	10,35 (9,5-11,07)	0,63
<b>N9 esquerda *</b>	9,95 (9,77-10,4)	10,55 (9,85-11,1)	0,37
<b>N20 direita *</b>	20,9 (20,3-23)	21 (20,05-23,35)	0,95
<b>N20 esquerda *</b>	20,1 (19,45-24,27)	20,9 (20,3-23,35)	0,38
<b>N9/N20 intervalo direito *</b>	10,45 (9,85-10,82)	11,8 (10,15-11,8)	0,6
<b>N9/N20 intervalo esquerdo *</b>	10,1 (9,27-13,3)	10,4 (10,3-11,75)	0,6
<b>N21 direito *</b>	22,15 (21,07-22,65)	19,3 (18,1-21,65)	0,07
<b>N21 esquerdo *</b>	21,2 (19,45-22,45)	19,4 (18,1-20,2)	0,18
<b>P40 direito *</b>	41,3 (36-46,25)	42 (39,3-42)	1
<b>P40 esquerdo *</b>	37,75 (36,15-47,8)	41,4 (38,35-43,7)	0,65

\*msec

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após o registro e análise das latências e amplitudes das ondas N9, N20, N21 e P40 e dos intervalos N9-N20 e N21-P40, conclui-se que o PESS não mostrou evidência significativa de alteração da via somatossensitiva em pacientes com Doença de Hirayama, exigindo mais estudos para investigar seu significado.

A flexão do pescoço não influenciou nenhum parâmetro do PESS em pacientes com DH.

Na revisão de literatura realizada (com base nos sites Scielo e PubMed), não foi encontrado estudo neurofisiológico semelhante na América Latina. Apenas relatos de casos ou séries com estudos de imagem (MARTÍNEZ et al., 2008; NASCIMENTO; FREITAS, 2000; DILUCA et al., 2017).

Tampouco verificou-se outro estudo na literatura que avaliasse o potencial da P40 na DH. Em nossos pacientes, não houve comprometimento significativo do fascículo grácil. Abraham et al. (2013), numa coorte de pacientes com DH de mais de dois anos de duração, estudaram a P38, e assim como o PESS nos membros superiores, não encontraram alterações na latência ou amplitude, quando comparada a controles saudáveis.

Restuccia et al. (2003), em um estudo dos potenciais evocados somatossensitivos do membro superior, demonstraram que a flexão do pescoço causou uma diminuição significativa da amplitude da resposta cervical N13 em pacientes com HD, mas não em pacientes com esclerose lateral amiotrófica e indivíduos saudáveis, sugerindo que a compressão direta do cordão ou alterações microvasculares poderiam, em teoria, ser responsáveis por essa disfunção relacionada à posição. Nos pacientes com HD, Park et al. relataram que não houve diferenças significativas nos valores médios das latências medianas de N9, N13 e N20 entre gravações nas posições neutra e flexionada do pescoço em controles saudáveis, mas os dados mostraram uma diferença significativa no valor médio da latência entre os pontos N13 e N20, durante a posição do pescoço flexionado, em comparação com aqueles referentes aos controles saudáveis (JIN- SUNG; JIN YOUNG; DONGHWI, 2019).

No entanto, Misra et al. (2005) não encontraram mudança significativa nos potenciais evocados somatossensitivos e nos parâmetros da onda F na flexão do

pescoço em comparação com a posição neutra no estudo de oito pacientes com DH e controles. Ammendola et al. (2008), num estudo de três casos, não mostraram diferenças estatisticamente significantes para a onda F, potenciais evocados somatossensitivos e potenciais evocados motores em condições padrão e durante a flexão do pescoço em pacientes e controles em DH, sugerindo que alguns casos de distúrbios complexos como a DH podem ter um mecanismo patogênético diferente de "mielopatia por flexão".

Foram avaliadas as alterações nas latências interpicos N9 – N20 durante a posição neutra em todos os pacientes e a posição do pescoço flexionado em três casos, sem alterações significativas, conforme publicado em outros relatórios (AMMENDOLA et al., 2008; JINIL et al., 2016; MISRA et al., 2005; MISRA et al., 2006; ABRAHAM et al., 2013).

A chave para diagnosticar esta doença é baseada nas características clínicas típicas e no estudo dinâmico de RM quando o pescoço é flexionado. Os estudos de RM em flexão mostram não apenas o deslocamento anterior da parede posterior, mas também uma lesão em forma de crescente bem aumentada no espaço peridural posterior do canal cervical inferior. Essa lesão geralmente desaparece quando o pescoço retorna à posição neutra, confirmando ser um plexo venoso vertebral interno posterior congestionado, em vez de uma malformação vascular (ANURADHA; FANAI, 2016).

## **6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Este estudo tem algumas limitações devido ao escopo do mesmo. A amostra obtida, apesar de significativa em nosso meio para uma doença rara, foi considerada pequena para um melhor estudo estatístico.

Não foi possível realizar o estudo de outros componentes como o N13 no membro superior.

## **7. RECOMENDAÇÕES PARA ESTUDOS FUTUROS**

Os PE são uma extensão do exame neurológico que tem mostrando sua importância relevante no diagnóstico e prognóstico de doenças que atingem os sistemas nervosos central e periférico, e que podem ser um indicador positivo ou negativo do comprometimento destas estruturas.

Embora este estudo aborde uma doença de baixa prevalência – mas de um significativo comprometimento funcional – mostrou baixo índice de lesão da via dorsolemniscal, o que estimula a estudos multicêntricos com maior número de indivíduos, assim como novas perspectivas para estudos sequenciais evolutivos para avaliar o possível fator prognóstico dos PESS na DH.

## REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, A. et al. Effect of neck flexion on somatosensory and motor evoked potentials in Hirayama disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 334, p. 102–105, 2013.
- AMANTINI, A. et al. Continuous EEG-SSEP monitoring in severe brain injury. **Clinical Neurophysiology**, v. 39, p. 85-93, 2009.
- AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE(AANEM) Somatosensory Evoked Potentials Subcommittee. Somatosensory evoked potentials: Clinical uses. **Muscle & Nerve**, Hershey – USA, v. 22, n. S8, p.111-118, 1999.
- AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY. Guidelines for Clinical Evoked Potentials Studies. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Philadelphia – USA, v. 1, p. 3-53, 1984.
- AMMENDOLA, A. et al. Hirayama disease: three cases assessed by F wave, somatosensory and motor evoked potentials and magnetic resonance imaging not supporting flexion myelopathy. **Neurological Sciences**, v. 29, p. 303–311, 2008.
- ANURADHA, S.; FANAI, V. Hirayama Disease: A Rare Disease with Unusual Features. **Case Reports in Neurological Medicine**, 2016; Article ID 5839761, 4 pages.
- BEYAZ, E. A.; AKYÜZ, G.; US, O. The Role of Somatosensory Evoked Potentials in the Diagnosis of Lumbosacral Radiculopathies. **Electromyography and Clinical Neurophysiology**, v. 49, n. 4, p. 131-142, 2009.
- BAUMGÄRTNER, U.; GREFFRATH, W.; TREEDE, R.D. Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: Merits and limitations for basic science and clinical use. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 42, p. 267-280, 2012.
- BÁEZ MARTÍN, M. M. et al. Potenciales evocados gigantes. **Revista Neurología**, Barcelona, v. 33, p. 1120-1125, 2001.
- BERKOVIC, S.F. et al. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. **Epilepsia**, v. 34, (Suppl 3), p. 19-30, 1993.
- BOGONI, M. et al. Rare occurrence of Hirayama disease in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 77, n. 5, p. 370-371, 2019.
- BRASIL-NETO, J.P. Reavaliação crítica da utilidade dos potenciais evocados em neurologia clínica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 141-146, 1992.
- BRASIL-NETO, J.P. et al. Potenciais evocados multimodais. Estudos normativos em 51 indivíduos de uma população brasileira. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 423-429.

BROWN, W.F.; FEASBY, T.E. Sensory evoked potentials in Guillain-Barre Polyneuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 47, p. 288-291, 1984.

CARPENTER, M. B. **Texto Básico de Neuroanatomia**. Rio de Janeiro: Livraria El Ateneo do Brasil Ltda, 1978.

CARTER, B.G.; BUTT, W. Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, Illinois – USA, v. 29, p. 178-186, 2001.

CHEN, T. et al. Symmetric atrophy of bilateral distal upper extremities and hyperigeaemia in a male adolescent with hirayama disease. **Journal of Child Neurology**, Thousand Oaks, California – USA, v. 25, p. 371–374, 2010.

COSI, V. et al. Somatosensory Evoked Potentials in Charcot-Marie-Tooth Disease. **Neurophysiologie Clinique**, v. 19, n. 5, p. 359-365.

CRISTANTE, A.F. et al. Stem cells in the treatment of chronic spinal cord injury: evaluation of somatosensitive evoked potentials in 39 patients. **Spinal Cord**, v. 47, p. 733–738, 2009.

CRNOŠIJA, L. et al. Evoked Potentials Can Predict Future Disability in People With Clinically Isolated Syndrome. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 3, p. 437-444, 2020.

CRUCCU, G. et. al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. **Clinical Neurophysiology**, v. 119, p. 1705-1719, 2008.

CRUZ, M. W. et al. Eletroneuromiografia e Potenciais Evocados Somatossensitivos na Mielopatia pelo HTLV-I. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 56, n. 4, p. 756-762.

DASKALAKIS, A.A. et al. Evidence for Prefrontal Cortex Hypofunctioning in Schizophrenia Through Somatosensory Evoked Potentials. **Schizophrenia Research**, Brentwood, Tennessee – USA, v. 215, p. 197-203, 2020.

DAWSON, G.D. Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 10, n. 3, p. 134-140, 1947.

DAWSON, G. D. Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 10, n. 4, p. 141-162, 1947.

DAWSON, G.D.; SCOTT, J.W. The recording of nerve action potentials through skin in man. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 12, p. 259, 1949.



DAWSON, G.D.; ELITHORN, A. A Two Channel Chronograph. **Journal of Physiology**, Malden, Massachusetts – USA, v. 123, n. 2, p. 16-18, 1954.

DIAS, R.J. S. et al. SEP diagnosing neuropathy of the lateral cutaneous branch of the Iliohypogastric nerve. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 62, n. 3-B, p.895-898, 2004.

DI GUGLIELMO, G. et al. Benign monomelic amyotrophies of upper and lower limb are not associated to deletions of survival motor neuron gene. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 141, p. 111–113, 1996.

DILUCA, P. et al. Resonancia magnética de columna cervical con secuencia en flexión para el diagnóstico de la enfermedad de Hirayama. **Revista Argentina de Radiología**, Buenos Aires – Argentina, v. 81, p. 105-109, 2017.

DZIADKOWIAK, E. et al. Abnormality of multimodal evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). **Neurological Sciences**, 24 Mar. 2020.

EMERSON, R. G.; PEDLEY, T. A. Generator sources of median somatosensory evoked potentials. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Milwaukee, Wisconsin – USA, v. 1, n. 2, p. 203-218, 1984.

FAGAN, E. R.; TAYLOR, M. J.; LOGAN, W. J. Somatosensory Evoked Potentials: Part II. A Review of the Clinical Applications in Pediatric Neurology. **Pediatric Neurology**, Philadelphia, Pennsylvania – USA, v. 3, p. 189-196, 1987.

FINE, E.; SUPALA, A.; LOHR, L.A. Caton and dawson: Discovers of evoked responses. **Neurology**, Minneapolis, Minnesota – USA, 8 Feb. 2016, v. 78, n. 1, Supplement P04.009.

FOTAKOPOULOS, G. et al. Somatosensory evoked potentials monitoring in cervical spine surgery. **Neurology India**, New Dehli – India, v. 58, p. 980, 2010.

FURLONG, P. et al. Somatosensory Evoked Potentials in Schizophrenia. A Lateralisation Study. **British of Journal Psychiatry**, Cambridge, v. 157, p. 881-887, 1990.

FUKUTAKE T. Hirayama Disease can be Caused by Loss of Attachment of the Cervical Posterior Dura to the Pedicle due to Immunological Abnormalities of the Dura and Posterior Ligaments: A New Hypothesis. **Brain and Nerves**, Japan. v. 72, n. 12, p. 1371- 1381, 2020.

GUERREIRO, C. A. M.; EHRENBERG, B. L. Somatosensory evoked response. Application in neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 29-38, 1982.

GUO, X. M.; QIN, X. Y.; HUANG. C. Neuroelectrophysiological characteristics of Hirayama disease: report of 14 cases. **Chinese Medical Journal**, v. 125, p. 2440–2443, 2012.

HAGENMULLER, F. et al. Early somatosensory processing in individuals at risk for developing psychoses. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, Lausanne – Switzerland, v. 8, p. 1-10, 2014.

HIRAYAMA, K. et al. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity. **Neurology**, Minneapolis, Minnesota – USA, v. 13, p. 373-380, 1963.

HIRAYAMA, K. et al. Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 50, p. 285-290, 1987.

HIRAYAMA, K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease): focal cervical ischemic poliomyelopathy. **Neuropathology**, Tokyo – Japan, v. 20, Suppl:S91-94, 2000.

HIRAYAMA, K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). **Journal of Internal Medicine**, Sydney – Australia, v. 39, p. 283–290, 2000.

HUANG, Y. L.; CHEN, C. J. Hirayama Disease. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 21, p. 939– 950, 2011.

HÜLLEMANN, P. et al. Laser-evoked Potentials in Painful Radiculopathy. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 11, p. 2292-2299, 2017.

IGLESIAS, C. et al. Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. **BMJ Open**, London, v. 5:e007659.

JEWETT, D.L.; WILLISTON, J.S. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. **Brain: A Journal of Neurology**, London, v. 94, n. 4, p. 681–696, 1971.

JINIL, K. et al. Hirayama Disease with Proximal Involvement. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul – South Korea, v. 31, p. 1664-1667, 2016.

JIN-SUNG, P.; JIN YOUNG, K.; DONGHWI, P. The reversible effect of neck flexion on the somatosensory evoked potentials in patients with Hirayama disease: a preliminary study. **Neurological Sciences**, Siena – Italy, v. 40, p. 181–186, 2019.

KAWAGUCHI, Y. et al. Pathomechanism of Myelopathy and Surgical Results of Laminoplasty in Elderly Patients with Cervical Spondylosis. **The Spine Journal**, Philadelphia, v. 28, p. 2209-2214, 2003.

KIESER, D.C.; COX, P.J.; KIESER, S.C.J. Hirayama disease. **European Spine Journal**, Antwerp – Belgium, v. 27, p. 1201–1206, 2018.

KIKUCHI, S. et al. A mechanism of juvenile muscular atrophy localized in the hand and forearm (Hirayama's disease)—flexion myelopathy with tight dural canal in flexion. **Journal of Clinical Neurology**, v. 27, p. 412–419, 1987.

KIRA, J.; OCHI, H. Juvenile muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama

disease) associated with atopy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 70, p. 798–801, 2001.

KUWABARA, S. et al. Electrophysiology of juvenile muscular atrophy of unilateral upper limb (Hirayama's disease). **Journal of Clinical Neurology**, v. 39, p. 508–512, 1999.

LEHTONEN, J. Somatosensory evoked potentials and the psychology of chronic schizophrenia. An integrative view. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, Baltimore. 169, p. 256–258, 1981.

LEHMAN, V.T. et al. Cervical spine MR imaging findings off patients with Hirayama disease in north America: a multisite study. **American Journal Neuroradiology**, Oak Brook, Illinois – USA, v. 34, p. 451–456, 2013.

LOGI, F. et al. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, p. 1615–1627, 2003.

LUCCAS, F.J.C. et al. Avaliação neurofisiológica por potenciais evocados sensoriais multimodais em pacientes em coma. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 320–328, 1990.

MACDONALD, D.B. et al. Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. **Clinical Neurophysiology**, v. 130, p. 161–179, 2019.

MACHADO, C. An early approach to brain death diagnosis using multimodality. Evoked potentials and electroretinography. **Minerva Anestesiologica**, v. 60, n. 10, p. 573–577, 1994.

MANZANO, G. M.; MANGINI, N. N.; GIULIANO, L. M. P. Potenciais evocados cerebrais. *In: Manual de Eletroneuromiografia e Potenciais Evocados Cerebrais Para a Prática Clínica*. João Antonio Maciel Nóbrega e Gilberto Mastrocola Manzano (eds). São Paulo: Atheneu, 2007.

MANZANO, G. M. et al. Potencial evocado por estimulação do nervo mediano comparação do tempo de condução central definido por diferentes pontos de medida. **Arquivos de Neuro-Psiquiatr**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 20–23, 1994.

MARTÍNEZ, H. R. et al. Amiotrofia monomielica. **Revista Mexicana de Neurociencia**, Ciudad de México v. 9, p. 70–73, 2008.

MARTÍNEZ-CAYUELAS, E. et al. Enfermedad de Hirayama en pediatría: aportación de un caso clínico y revisión de la bibliografía. **Revista de Neurología**, Barcelona, v. 60, p. 309–315, 2015.

MAUGUIERE, F. Cervical Somatosensory Evoked Potentials in the Healthy Subject: Analysis of the Effect of the Location of the Reference Electrode on Aspects of the Responses. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 13, n. 3, p.

259-272, 1983.

MAUGUIERE, F. et al. Somatosensory evoked potentials. The international federation of clinical neurophysiology. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 52, p. 79–90, 1999.

MISRA, U. K.; KALITA, J.; DAS, A. Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: a clinical, MRI and electrodiagnostic study. **Electromyography and Clinical Neurophysiology**, v. 43, p. 57–64, 2003.

MISRA, U. K. et al. A clinical, magnetic resonance imaging, and survival motor neuron gene deletion study of Hirayama disease. **Archives of Neurology**, v. 62, p.120–123, 2005.

MISRA, U. K. et al. Effect of neck flexion on F wave, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in Hirayama disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 77, p. 695–698, 2006.

NASCIMENTO, O.J.M.; FREITAS, M.R.G. Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama`s disease) A clinical variant of the benign monomelic amyotrophy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 58, p. 814-819, 2000.

NUWER, M. R. et al. Evoked potential abnormalities in the various inherited ataxias. **Annals of Neurology**, Mount Laurel, New Jersey, v. 13, p. 20–27, 1983.

NUWER, M. R.; SCHRADER, L. M. Spinal Cord Monitoring. **The Handbook of Clinical Neurology**, v. 160, p. 329-344, 2019.

PALMA, V. et al. Somatosensory Evoked Potentials in Non-Insulin-Dependent Diabetics With Different Degrees of Neuropathy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 25, n. 2, p. 91-96, 1994.

POORNIMA, S. et al. Median Nerve Somatosensory Evoked Potentials in Medical Students. **Advanced Biomedical Research**, Isfahan – Iran v. 30, n. 2, p. 56, 2013.

PUTA, C. et al. Are There Abnormalities in Peripheral and Central Components of Somatosensory Evoked Potentials in Non-Specific Chronic Low Back Pain?. **Frontiers in Human Neuroscience**, Lausanne – Switzerland, v. 10, p. 521, 2016.

RAMANATHAN, S. et al. The utility of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis prognostication. **Journal of Clinical Neuroscience**, Sydney – Australia, v. 20, p. 1576– 1581, 2013.

RESTUCCIA, D. et al. Cervical cord dysfunction during neck flexion in Hirayama's disease. **Neurology**, Thousand Oaks, California, v.60, p. 1980–1983, 2003.

ROBINSON, L.R. et al. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, Illinois, v. 31, p. 960-967, 2003.

RONG-KUO, L. et al. Electrophysiological features of Hirayama Disease. **Muscle & Nerve**, Hershey, Pennsylvania, v. 44, p. 185–190, 2011.

ROSENTHAL, E.S. The Utility of EEG, SSEP, and Other Neurophysiologic Tools to Guide Neurocritical Care. **Neurotherapeutics**, Haddonfield, New Jersey, v. 9, p. 24–36.

ROSNER, J. et al. Normative data of contact heat evoked potentials from the lower extremities. **Scientific Reports**, London, v. 8, p. 11003, 2018.

SAND, T. et al. Evoked potential tests in clinical diagnosis. **Tidsskr Nor Lægeforen**, Oslo, Norway, v. 9, n. 133, p. 960-965, 2013.

SALHI, H. et al. Somatosensory Evoked Potentials in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Philadelphia, v. 31, p. 241–245.

STEFANO, G.D. et al. Diagnostic Accuracy of Laser-Evoked Potentials in Diabetic Neuropathy. **Pain**, v. 158, n. 6, p. 1100-1107, 2017.

SYNEK, V.M. Role of Somatosensory Evoked Potentials in the Diagnosis of Peripheral Nerve Lesions: Recent Advances. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Philadelphia, v. 4, n. 1, p. 55- 73.

TAGLIATI, M. et al. The role of somatosensory evoked potentials in the diagnosis of AIDS-associated myelopathy. **Neurology**, Minneapolis, v. 54, p. 1477–1482, 2000.

THOMAS, P.K. et al. Spinal somatosensory evoked potentials in hereditary spastic paraplegia. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 44, p. 243–246, 1981.

TRIPLETT, J.D.; ROBERTSON, A.; YIANNIKAS, C. Compressive Lateral Femoral Cutaneous Neuropathy Secondary to Sartorius Muscle Fibrosis. **JAMA Neurology**, Chicago, v. 76, n. 1, p. 109-110, 2019.

TSAO, W. C. et al. Clinical Correlations of Motor and Somatosensory Evoked Potentials in Neuromyelitis Optica. **PLOS One**, San Francisco, v. 9, n. 11, p. 113631, 2014.

YOUNG, G.B.; WANG, J.T.; CONNOLLY, J.F. Prognostic determination in anoxic-ischemic and traumatic encephalopathies. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Philadelphia, v. 21, p. 379–390.

YUE, Q.; HALE, T.; KNECHT, A. A Comparison of Interside Asymmetries of Lower Extremity Somatosensory Evoked Potentials in Anesthetized Patients with Unilateral Lumbosacral Radiculopathy. **Asian Spine Journal**, Seoul, v. 11, n. 1, p. 99-104, 2017.

VIDAL-DOURADO, M. et al. Expression of praxis induction on cortical excitability in juvenile myoclonic epilepsy. **Clinical Neurophysiology**, Milwaukee, v. 127, p. 2551–2560, 2016.

VITALE, V.; CARANCI, F.; BRUNETTI, A. Hirayama's disease: an Italian single center experience and review of the literature. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, Hong Kong, v. 6, p. 364–373.

WABERSKI, T.D. et al. Electrophysiological evidence for altered early cerebral somatosensory signal processing in schizophrenia. **Psychophysiology**, Medford, Massachusetts, v. 41, p. 361–366, 2004.

WALSH, P.; KANE, N.; BUTLER, S. The clinical role of evoked potentials. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v 76, Suppl II, p. 16-22, 2005.

XIANG, J. et al. Electrophysiological differences between Hirayama disease, amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondylotic amyotrophy. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 15, p. 349, 2014.

## APÊNDICE 1 – ARTIGOS

### **Somatosensory evoked potentials in Hirayama Disease. A Brazilian study.**

**AUTHORS: OTTO JESUS HERNANDEZ FUSTES \* MD, MSC, CLÁUDIA SUEMI  
KAMOI KAY MD, PAULO JOSÉ LORENZONI MD, PHD, RENATA DAL-PRA  
DUCCI MD, PHD, LINEU CESAR WERNECK MD, PHD, ROSANA HERMINIA  
SCOLA MD, PHD.**

**Correspondence:** Otto J. H. Fustes, Hospital de Clinicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro 181, 80060-900, Curitiba/PR; E-mail: otto.fustes@hc.ufpr.br

**Running title:** SSEP in Hirayama Disease

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

### **ABSTRACT**

**Background:** Hirayama's disease (HD) is characterized by an insidious onset asymmetric weakness and atrophy of the forearm and hand. Taking as a premise the etiopathogenesis of the disease is attributed to forward displacement of posterior wall of lower cervical dural canal in neck flexion causing marked compression and flattening of lower spinal cord. This may result in compression of the posterior column of the spinal cord and seems likely to result in somatosensory evoked potentials (SSEP) abnormalities. In the present study, we studied the possible involvement of the lemniscal dorsal pathway in patients with HD. **Methods:** SSEP in upper and lower extremities were prospectively performed in eight patients with HD. All the patients were recruited from the outpatient clinic of a neuromuscular disorder center from Southern Brazil. SSEP were obtained by transcutaneous electrical stimulation of the median and posterior tibial nerves, on both sides. We collected the amplitude and the latency of the different components obtained in each channel. The interpretation was based on Brazilian study standards. **Results:** We evaluated seven men and one woman (mean age 27). The data obtained were compared to a control group consisting of eight patients with spondylotic cervical myelopathy, 6 men and 2 women with mean age of 59 years. The measurements of obtained by the SSEP were also compared between the groups and no significant difference was found for any of them. **Conclusion:** SSEP did not turn out to be an electrophysiological marker in our HD patients.

**Keywords:** Hirayama disease, Somatosensory evoked potentials, Monomelic Amyotrophy, Cervical Spondylopathy.

## INTRODUCTION

Hirayama's disease (HD), also known as juvenile muscular atrophy of distal upper extremity was first described by Keizo Hirayama in 1959.<sup>8</sup> This rare disease has mainly been reported in Asian countries, affects young people, predominantly men, in the second to third decades of life and it is characterized by an insidious onset, unilateral or bilateral asymmetric (rarely bilateral symmetric) weakness and atrophy of the forearm and hand with sparing of the brachioradialis muscle giving the characteristic appearance of oblique amyotrophy.<sup>8</sup>

HD is a benign, self-limiting pathology; after a progressive phase of the neurological deficits affecting the C7, C8 and T1 myotomes for about 1–5 years, it has a spontaneous arrest. The first autopsy from a patient died of lung carcinoma, were published in 1987 and revealed decreased number of both large and small nerve cells and degenerative changes, anteroposterior flattening and ischemic changes in the anterior horn cells of the lower cervical cord segment and suggested circulatory insufficiency in the lower cervical cord as the leading cause.<sup>7,9</sup> The underlying pathogenesis of the disease was not known until 1987 when Kikuchi et al. first proposed tight dural canal as the underlying predisposing factor.<sup>12</sup>

Atopy and elevated serum IgE level have also been postulated to be precipitating factors in HD.<sup>4,13</sup> Genetic studies in HD patients have not found deletions at the survival motor neuron locus<sup>5,17</sup> but exclusive occurrence in male patients and the presence of this disease in two brothers in the study suggested a possible role of X chromosome.<sup>17</sup>

The differential diagnosis of HD includes the distal form of spinal muscular atrophy, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), post polio syndrome, multifocal motor neuropathy with conduction block, and toxic neuropathy as well as structural lesions of the cervical cord. Their typical clinical, radiological, and electrophysiological features can identify these clinical entities.

Taking as a premise the etiopathogenesis of the disease is attributed to forward displacement of posterior wall of lower cervical dural canal in neck flexion causing marked compression and flattening of lower spinal cord. This may result in compression of the posterior column of the spinal cord and seems likely to result in somatosensory evoked potentials (SSEP) abnormalities. The aim of this study was to evaluate the somatosensory pathways through studies of SSEP, to evaluate conduction between the dorsal column of the spinal cord dorsal horn and the sensory cortex.

In the first phase of the project, theoretical-reflective research was carried out, which combined the deductive method with the bibliographic research technique, based upon articles



published in English or Portuguese in the database of Pubmed and Lilacs. The terms that were used included: “somatosensory evoked potentials AND Hirayama disease”; “evoked potential AND Hirayama disease”; “Hirayama disease AND neurophysiology”; “Hirayama disease AND Latin American”; and “somatosensory evoked potentials AND Monomelic amyotrophic”.

## MATERIAL AND METHODS

The SSEP in upper and lower extremities were prospectively performed in eight patients with HD. All the patients born and living in southern Brazil, were recruited from the outpatient clinic of a neuromuscular disorder center at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil.

All of our patients met the diagnostic criteria for HD including: (a) onset before the age of 25 years; (b) unilateral or bilateral distal predominant weakness and wasting of the upper limbs without sensory impairment; (c) static clinical course after slowly insidious progression; (d) no lower limb involvement; and (e) no history of syringomyelia, spinal cord tumor, cervical vertebral abnormality, multifocal motor neuropathy, congenital muscular dystrophy, trauma, inflammation, infection, or any other cause for the clinical findings.<sup>8</sup>

SSEP were obtained by transcutaneous electrical stimulation of the median nerve at the wrist and the posterior tibial nerve at the ankle, on both sides, and were alternately recorded as recommended by the International Federation of Clinical Neurophysiology<sup>16</sup> using the Nihon-Kohden Neuropack software. Subjects lay on an examination table, and skin temperature was controlled to be more than 32°C. Electrodes recording were cup electrodes. Skin-electrode impedance should be less than 5000 U. Stimulation rate was 1 Hz and the analysis time was 50 milliseconds for upper limb stimulation and 100 milliseconds for lower limb. We have used a high-pass filter at 1 Hz and a low-pass filter at 5000 Hz.

Potentials were identified on the curve obtained by averaging 2 series of 500 acquisitions reproducible for each stimulated nerve with the target muscle minimally active. We collected the amplitude and the latency of the different components obtained in each channel. The latency was measured at the peak amplitude, and the amplitude was measured between the peak and the end of the potential. The interpretation was based on our laboratory standards using the same technique and apparatus.

Data from two groups of patients were provided, the group with Hirayama's disease being called “case” and the group with Cervical Spondylopathy called “control”. The groups were compared regarding age, sex, the result of studying the somatosensory evoked potentials (N9, N20, N21, P40) and the presence of altered measures. The components examined were

absolute latencies and interpeaks of N9 and N20 in the upper limbs and absolute latencies and interpeaks of N21 and P40 in the lower limbs.

To compare proportions, Fisher's Exact test was used, and to compare quantitative measures, the Mann Whitney test was used. Quantitative measurements were represented by the Median and Interquartile Interval (First Quartile; Third Quartile).

The study was approved by the Local Ethics Committee for Human Research of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, with a number 4.340.521. All studies were conducted in accordance with ethical principles after obtaining patient informed consent.

## **RESULTS**

We evaluated seven men and one woman (mean age 27). The data obtained were compared to a control group consisting of eight patients with spondylotic cervical myelopathy, six men and two women with mean age of 59 years old.

### **COMPARISON OF PROPORTIONS**

No difference was found between the proportions of gender or alterations in the SSEP between the groups. The comparison between the proportions of changes was made considering both the right and left sides separately and together. (Table 1, Table 2, Table 3)

### **COMPARISON OF MEASURES**

A significant difference was found between the ages of the groups, with the Case group having a median age below that of the control group.

The measurements obtained by the SSEP were also compared between the groups and no significant difference was found for any of them.

In three patients, we performed the SSEP study with neck flexion, which showed no differences in relation to the baseline examination.

### **ASYMMETRY**

The proportion of altered results was compared within the group of cases between the right and left sides, but there was no significant difference.

## DISCUSSION

From the best of our knowledge, in the literature review carried out (based on Scielo and PubMed websites), we did not find a similar study in Latin America. Only case reports or series with image studies.<sup>6,15,19</sup>

HD is considered to be a benign focal motor neuron disease, muscle weakness and wasting is most pronounced in distal muscles of the upper limb, nerve conduction studies are not required to make the diagnosis, but may be used to exclude other conditions. The electromyography results in Hirayama syndrome show denervation of atrophied muscles and in over 90% of patients also show contra-lateral denervation of the same muscles.<sup>21</sup>

The motor nerve conduction velocities are normal, except occasional minimal slowing in the ulnar nerve. The CMAPs have reduced amplitudes in the atrophied muscles.<sup>6,14,21</sup>

On the other hand, although there have been significant advances in the HD image, the characteristic findings of studies of somatosensory evoked potential in HD patients remain controversial, due to the discrepancies of the findings in the few studies. Restuccia et al. in a study of upper limb somatosensory evoked potentials demonstrated that neck flexion caused a significant amplitude decrease of the N13 cervical response in patients with HD but not in patients with amyotrophic lateral sclerosis and healthy subjects, suggesting that direct cord compression or microvascular changes could in theory account for this position-related dysfunction.<sup>20</sup> In patients with HD, Park et al, reported there were no significant differences in the mean values of the median N9, N13, and N20 latencies between recordings in the neutral and flexed neck positions in healthy controls, but the data showed a significant difference in the mean value of the N13–N20 inter-peak latency during flexed neck position compared to that of the healthy controls.<sup>11</sup>

However, Misra et al. found no significant change in somatosensory evoked potentials and F-wave parameters on neck flexion compared with neutral position in their study of eight patients of HD and controls.<sup>17</sup> Ammendola et al., in a study of three cases, did not show statistically significant differences for F-wave, somatosensory evoked potentials and motor evoked potentials in standard conditions and during neck flexion both in HD patients and controls, suggesting that some cases of a complex disorder like HD might have a pathogenetic mechanism different from “flexion myelopathy”.<sup>2</sup> We evaluated the changes in N9–N20 interpeak latencies during neutral in all patients and flexed neck positions in three cases, without significant changes, as published in other reports. 1,<sup>2,10,17,18</sup>

We did not find another study in the literature that evaluated the P40 potential. In our patients, there was no significant impairment of the gracile fasciculus.

The key to diagnose this disease is based on the typical clinical features and dynamic MRI study when the neck is flexed. MR studies in flexion show not only the anterior displacement of the posterior wall but also a well-enhanced crescent-shaped lesion in the posterior epidural space of the lower cervical canal. This lesion typically disappears when the neck returns to a neutral position, confirming it to be a congested posterior internal vertebral venous plexus rather than a vascular malformation.<sup>3</sup>

We concluded that SSEP did not turn out to be an electrophysiological marker in our HD patients requiring more studies to investigate its significance. Neck flexion did not have an influence on any SSEP parameters in patients or controls.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

### REFERENCES

1. Abraham A, Gotkine M, Drory VE, Blumend SC. Effect of neck flexion on somatosensory and motor evoked potentials in Hirayama disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2013;334:102–5.
2. Ammendola A, Gallo A, Iannaccone T, Tedeschi G. Hirayama disease: three cases assessed by F wave, somatosensory and motor evoked potentials and magnetic resonance imaging not supporting flexion myelopathy. *Neurol Sci* 2008;29:303–11. DOI 10.1007/s10072-008-0987-1.
3. Anuradha S, Fanai V. Hirayama Disease: A Rare Disease with Unusual Features. *Case Reports in Neurological Medicine* 2016; Article ID 5839761, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5839761>.
4. Chen T, Hung C, Hsieh T, Lu S, Yang S, Jong Y. Symmetric atrophy of bilateral distal upper extremities and hyperigaemia in a male adolescent with hirayama disease. *Journal of Child Neurology* 2010;25:371–4.
5. Di Guglielmo G, Brahe C, DiMuzio A, Uncini A. Benign monomelic amyotrophies of upper and lower limb are not associated to deletions of survival motor neuron gene. *Journal of the Neurological Sciences* 1996;141:111–3.
6. Diluca P, Giraldo H, Muñoz R, Salvatico R, Lambre H, Lylyk P. Resonancia magnética de

columna cervical con secuencia en flexión para el diagnóstico de la enfermedad de Hirayama. *Rev Arg Radiología* 2017;81:105-9.

7. Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K, Yamada T, Kojima S, Arai K. Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:285-90.
8. Hirayama K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). *Int Med* 2000;39:283–90.
9. Hirayama K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease): focal cervical ischemic poliomyelopathy. *Neuropathology* 2000;20 Suppl:S91-4.
10. Jinil Kim, Yuntae Kim, Sooa Kim, Kiyoun Oh. Hirayama Disease with Proximal Involvement. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 1664-7.  
<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.10.1664>
11. Jin-Sung Park, Jin Young Ko, Donghwi Park. The reversible effect of neck flexion on the somatosensory evoked potentials in patients with Hirayama disease: a preliminary study. *Neurological Sciences* 2019;40:181–6. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3614-9>
12. Kikuchi S, Tashiro K, Kitagawa M, Iwasaki Y, Abe H. A mechanism of juvenile muscular atrophy localized in the hand and forearm (Hirayama’s disease)—flexion myelopathy with tight dural canal in flexion. *Clinical Neurology* 1987;27:412–9.
13. Kira J, Ochi H. Juvenile muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama disease) associated with atopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:798–801.
14. Kuwabara S, Nakajima M, Hattori T, et al. Electrophysiology of juvenile muscular atrophy of unilateral upper limb (Hirayama’s disease). *Clin Neurol* 1999;39:508–12.
15. Martínez H R, Caro-Osorio E, Gutiérrez-Jiménez E, Moreno-Cuevas J, González-Garza M. T. Amiotrofia monomiélica. *Rev Mex Neuroci* 2008;9:70-3.
16. Mauguier F, Allison T, Babiloni C, et al. Somatosensory evoked potentials. The international federation of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:79–90.
17. Misra UK, Kalita J, Mishra VN, Kesari A, Mittal B. A clinical, magnetic resonance imaging, and survival motor neuron gene deletion study of Hirayama disease. *Archives of Neurology* 2005;62:120–3.
18. Misra UK, Kalita J, Mishra VN, Phadke RV, Hadique A. Effect of neck flexion on F wave, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in Hirayama disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:695–8. doi: 10.1136/jnnp.2005.082362
19. Nascimento OJM, Freitas MRG. Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the

distal upper limb (Hirayama's disease) A clinical variant of the benign monomelic amyotrophy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:814-9.

20. Restuccia D, Rubino M, Valeriani M, Mirabella M, Sabatelli M, Tonali P. Cervical cord dysfunction during neck flexion in Hirayama's disease. *Neurology* 2003;60:1980–3.

21. Rong-Kuo Lyu, Ying-Chih Huang, Yih-Ru Wu, et al. Electrophysiological features of Hirayama Disease. *Muscle Nerve* 2011;44:185–90.

**Table 1:** Proportions of gender and alterations SSEP findings.

	Case Group	Control Group	P=value
Female	1 (12.5%)	2 (25%)	1
Male	7 (87.5%)	6 (75%)	
N9 right changed	1 (12.5%)	0	1
N9 left changed	0	0	-
N20 right changed	2 (25%)	1 (14.3%)	1
N20 left changed	2 (25%)	1 (14.3%)	1
N9/N20 right interval changed	1 (12.5%)	0	1
N9/N20 left interval changed	2 (25%)	1 (14.3%)	1
N21 right changed	0	0	-
N21 left changed	0	0	-
P40 right changed	2 (25%)	1 (14.3%)	1
P40 left changed	2 (25%)	1 (16.7%)	1

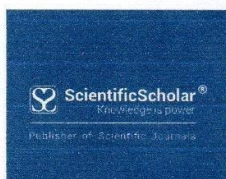
**Table 2:** Comparison between the proportions SSEP findings.

	Case Group	Control Group	P=value
N9 changed	1 (6.3%)	0	1
N20 changed	4 (25%)	2 (14.3%)	0.65
N9/N20 interval changed	3 (18.8%)	1 (7.1%)	0.6
N21 changed	0	0	-
P40 changed	4 (25%)	2 (15.5%)	0.66

**Table 3: Results of SSEP.**

	Case Group	Control Group	P=value
Age in years	27 (22-47)	59 (46-65)	0.015
N9 right *	10.45 (10.07-10.85)	10.35 (9.5-11.07)	0.63
N9 left *	9.95 (9.77-10.4)	10.55 (9.85-11.1)	0.37
N20 right *	20.9 (20.3-23)	21 (20.05-23.35)	0.95
N20 left *	20.1 (19.45-24.27)	20.9 (20.3-23.35)	0.38
N9/N20rightinterval *	10.45 (9.85-10.82)	11.8 (10.15-11.8)	0.6
N9/N20 left interval *	10.1 (9.27-13.3)	10.4 (10.3-11.75)	0.6
N21 right *	22.15 (21.07-22.65)	19.3 (18.1-21.65)	0.07
N21 left *	21.2 (19.45-22.45)	19.4 (18.1-20.2)	0.18
P40 right *	41.3 (36-46.25)	42 (39.3-42)	1
P40 left *	37.75 (36.15-47.8)	41.4 (38.35-43.7)	0.65

\*msec



www.surgicalneurologyint.com

## Surgical Neurology International

Editor-in-Chief: Nancy E. Epstein, MD, Clinical Professor of Neurological Surgery, School of Medicine, State U. of NY at Stony Brook.

**SNI: Neuroanatomy and Neurophysiology**



Editor

Dennis Malkasian, MD

University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

**SNI**  
Open Access

### Original Article

# Somatosensory evoked potentials in Hirayama disease: A Brazilian study

Otto Hernandez Fustes, Cláudia Suemi Kamoi Kay, Paulo José Lorenzoni, Renata Dal-Prá Ducci, Lineu Cesar Werneck, Rosana Herminia Scola

Department of Neurology, Complexo Hospital de Clínicas da UFPR, Curitiba, Paraná, Brazil.

E-mail: \*Otto Hernandez Fustes - otto.fustes@hc.ufpr.br; Cláudia Suemi Kamoi Kay - kamoikay@yahoo.com.br; Paulo José Lorenzoni - lorenzoni@ufpr.br; Renata Dal-Prá Ducci - re\_ducci@yahoo.com.br; Lineu Cesar Werneck - lwerneck@terra.com.br; Rosana Herminia Scola - scola.rosana@hotmail.com



### \*Corresponding author:

Otto Hernandez Fustes,  
Department of Neurology,  
Complexo Hospital de Clínicas  
da UFPR, Avenida Marechal  
Floriano Peixoto 170,  
Curitiba - 80020-090, Paraná,  
Brazil.

otto.fustes@hc.ufpr.br

Received : 01 December 2020

Accepted : 04 December 2020

Published : 22 December 2020

### DOI

10.25259/SNI\_861\_2020

### Quick Response Code:



### ABSTRACT

**Background:** Hirayama's disease (HD) is characterized by an insidious onset asymmetric weakness and atrophy of the forearm and hand. Taking as a premise, the etiopathogenesis of the disease is attributed to forward displacement of posterior wall of lower cervical dural canal in neck flexion causing marked compression and flattening of lower spinal cord. This may result in compression of the posterior column of the spinal cord and seems likely to result in somatosensory evoked potentials (SSEPs) abnormalities. In the present study, we studied the possible involvement of the lemniscal dorsal pathway in patients with HD.

**Methods:** SSEPs in upper and lower extremities were prospectively performed in eight patients with HD. All the patients were recruited from the outpatient clinic of a neuromuscular disorder center from South Brazil. SSEPs were obtained by transcutaneous electrical stimulation of the median and posterior tibial nerves, on both sides. We collected the amplitude and the latency of the different components obtained in each channel. The interpretation was based on Brazilian study standards.

**Results:** We evaluated seven men and one woman (mean age 27). The data obtained were compared to a control group consisting of eight patients with spondylotic cervical myelopathy, 6 men and 2 women with mean age of 59 years. The measurements of obtained by the SSEP were also compared between the groups and no significant difference was found for any of them.

**Conclusion:** SSEP did not turn out to be an electrophysiological marker in our HD patients.

**Keywords:** Cervical spondylopathy, Hirayama disease, Monomelic amyotrophy, Somatosensory evoked potentials

### INTRODUCTION

Hirayama's disease (HD), also known as juvenile muscular atrophy of distal upper extremity, was first described by Keizo Hirayama in 1959.<sup>[8]</sup> This rare disease has mainly been reported in Asian countries, affects young people, predominantly men, in the second to third decades of life and it is characterized by an insidious onset, unilateral or bilateral asymmetric (rarely bilateral symmetric) weakness, and atrophy of the forearm and hand with sparing of the brachioradialis muscle giving the characteristic appearance of oblique amyotrophy.<sup>[8]</sup>

HD is a benign, self-limiting pathology; after a progressive phase of the neurological deficits affecting the C7, C8, and T1 myotomes for about 1–5 years, it has a spontaneous arrest. The

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

©2020 Published by Scientific Scholar on behalf of Surgical Neurology International



## SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS IN CLINICAL PRACTICE. A REVIEW.

Potenciais Evocados Somatossensitivos na prática clínica. Uma Revisão.

Otto Jesus Hernández Fustes 1 <https://orcid.org/0000-0003-0778-5376>, Cláudia Suemi Kamoi Kay 1 <https://orcid.org/0000-0003-0173-0809>; Paulo José Lorenzoni 1 <https://orcid.org/0000-0002-4457-7771>; Renata Dal-Prá Ducci 1 <https://orcid.org/0000-0002-1673-5074>; Lineu Cesar Werneck 1 <https://orcid.org/0000-0003-1921-1038>; Rosana Herminia Scola1 <https://orcid.org/0000-0002-3957-5317>.

1 Universidade Federal do Paraná, Complexo Hospital de Clínicas, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Neurologia, Serviço de Doenças Neuromusculares e Desmielinizantes, Curitiba PR, Brasil.

Correspondence: Otto J. H. Fustes, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Rua General Carneiro 181, 80060-900, Curitiba/PR; E-mail: [otto.fustes@hc.ufpr.br](mailto:otto.fustes@hc.ufpr.br)

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare. Words count: 3460

Table: 1

Figure: 3

### ABSTRACT

The authors present a review of the current use of somatosensory evoked potential (SSEP) in neurological practice as a non-invasive neurophysiological technique. For this purpose we have reviewed articles published in English or Portuguese in the databases of Pubmed and Lilacs. In this review we address the role of SSEP in neurological diseases that affect the central nervous system and the peripheral nervous system, especially in demyelinating diseases, in monitoring coma, trauma and the function of sensory pathways during surgical procedures, which has become one of its most important applications, as well as new areas of research.

**Keywords:** Somatosensory evoked potential, neurology, multiple sclerosis, coma, intraoperative neurophysiological monitoring.

## RESUMO

Os autores apresentam uma revisão do uso atual do potencial evocado somatossensitivo (PESS) na prática neurológica como uma técnica neurofisiológica não invasiva. Revisamos artigos publicados em inglês ou português nas bases de dados Pubmed e Lilacs. Nesta revisão abordamos o papel do PESS nas doenças neurológicas que atingem o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico, especialmente, nas doenças desmielinizantes, no monitoramento do coma, do trauma e da função das vias sensitivas durante os procedimentos cirúrgicos, que tornou-se uma de suas aplicações mais importantes, assim como novas áreas de pesquisa.

**Palavras-chaves:** Potencial evocado somatossensitivo, neurologia, esclerose múltipla, coma, monitorização neurofisiológica intra-operatória.

## INTRODUCTION

In the last fifty years, with the development of informatics and computing, the evoked potentials (EPs) have evolved from research laboratories to their application in clinical neurology. EPs are the electrical signals generated by the nervous system in response to sensory stimuli, whether auditory, visual or somatosensory stimuli, which are commonly used for clinical studies of EP.<sup>1</sup>

EPs are non-invasive methods of assessing the neural activity of the nervous system. Considering the anatomical characteristics of the sensory and motor pathways and their proximity to areas linked to vegetative, conscious and cognitive processes; EPs can represent an important resource for detecting and locating neurological disorders and can reveal nervous system disorders not detected by conventional methods.<sup>2</sup>

The somatosensory system consists of two major parts: the dorsal column–lemniscal system and the spinothalamic system. The dorsal column–lemniscal system, is the anatomical-functional substrate evaluated by the somatosensory evoked potential (SSEP), subserves mechanoreception (tactile object recognition, localization of skin contact, detection of vibration and texture) and proprioception (joint position, movement and force).<sup>3</sup>

The dorsal column–lemniscal system, can be divided into four neuronal populations. The somata of the first-order neuron are situated in the dorsal root ganglia, the trigeminal ganglion, the midbrain trigeminal nucleus and the vagal ganglion nodosum. The second-order neuron lies in the dorsal column nuclei, axons of the

second neuron cross the midline. Both systems project to the ventroposterior nuclei of the thalamus (third-order neuron) and from there into the network of somatosensory cortex areas (fourth-order neurons).<sup>3</sup>

The clinical application of EPs takes into account the interindividual variability between normal people, and it is important to carry out standardization studies to obtain reference intervals in each laboratory or the use of normative values that take into account the characteristics of the population to be evaluated. The latencies have a Gaussian distribution, and the normality in these studies is defined, as the mean value plus two or three standard deviations, as in any other exam, the interpretation must take into account the clinical context.<sup>2</sup>

EPs, as a complement to the neurological examination, have clinical utility based on their ability to demonstrate abnormal conduction of the sensory system, especially when the history and/or physical examination are ambiguous, revealing subclinical involvement of a sensory system, especially when demyelination is suggested by symptoms and / or signs in another area of the central nervous system, it helps to define the anatomical distribution and provides an insight into the pathophysiology of a pathological process and monitors changes in the patient's neurological status.<sup>4</sup>

In 1982 Guerreiro and Ehrenberg, presented a revision with three cases on SSEP. This was the first Brazilian paper on the subject. The authors presented the new neurophysiological method and its role in neurology.<sup>5</sup> Forty years later, we present a historical review of the role of SSEP.

## **METHODS**

For this review a web-based literature search for English or Portuguese languages was conducted on PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) and Lilacs (<https://lilacs.bvsalud.org/>) databases, using search terms such as "somatosensory evoked potentials"; "somatosensory evoked potentials in neurology"; "somatosensory evoked potentials AND Brazil". Where available, reviews or brief statements from the national or international neurological societies were taken into account. We have incorporated studies made available online until July 1st 2020.

## **SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIAL - REVIEW**

Unlike conventional sensory nerve conduction techniques, used mainly to assess the distal segment of the peripheral nerve, the SSEP studies assess the entire length of the afferent pathways. Electrical, mechanical, thermal or air-jet stimuli can generate detectable responses. In the clinical setting, electrical stimuli are used, as they generate synchronous and easily controlled action potentials,<sup>2</sup> and post-synaptic potentials.

The stimulus is usually constituted by the transcutaneous application of a brief electric shock, beginning and abrupt end. The electrical stimuli used to generate these responses are square wave pulses, are delivered to the peripheral nerve with the cathode proximal to the anode. Regarding the intensity of the pulses, the central evoked responses reach their maximum amplitude when the intensity of the stimulus is between three and four times the sensory threshold, which is equivalent to a value slightly above the motor threshold.<sup>2,6</sup>

This type of stimulus causes stimulation of the thick fibers that compose the peripheral nerves. There are no effects of the retrograde motor volley in the motor nerves on central projections of the sensory fibers. The activity triggered in these fibers, when entering the central nervous system, goes to local interneurons in the medullary gray substance, at the level of the fiber entrance, and, through the main extension of these fibers, it goes up through the posterior cords following the medial lemniscal pathway (posterior cord nuclei, lemniscomedial, ventroposterolateral or medial nuclei and thence via thalamocortical radiation to the primary areas of the cerebral cortex).<sup>2,3</sup>

These responses are made up of several components, each related to some point of the described path. Usually, in clinical neurology, the stimulated nerves are the median (Figure 1) and the tibial nerves in the upper and lower limbs, respectively, although other nerves may eventually be studied.<sup>6,7</sup>

Sites for recording electrodes to study nerves in the upper extremity generally include Erb's point in the supraclavicular fossa (a negative peak with a latency of about

9 msec, designated N9), the cervical spine (a negative peak at about 13 msec designated N13), and the contralateral scalp overlying the area of the primary sensory cortex, corresponding to C3 or C4 of the International 10-20 System (a negative peak at about 20 msec, designated N20). Also, a reference electrode is placed on the forehead (Fz) and a ground electrode is placed proximal to the stimulation site.

The sources of these responses remain controversial, although N9 may be

generated by fibers in the brachial plexus. N13 is thought to be generated by the dorsal column nuclei and N20 by thalamocortical radiations and possibly the primary sensory cortex and motor cortex. Occasionally, a negative peak of approximately 11-msec latency (N11) precedes the N13 response and is believed to reflect activity in the posterior columns and the dorsal root entry zone of the spinal cord.

Recording the SSEP from nerves situated in the lower extremity generally includes placement of recording electrodes on the lumbar spine over the L3 spinous process, on the lower thoracic spine at T12, and on the scalp over the primary sensory cortex (Cz).

Like the median nerve in the upper extremity, the tibial nerve provides a characteristic SSEP of the lower extremity. When the tibial nerve is stimulated at the ankle, the responses expected include the following: a negative peak with an approximate latency of 19 msec recorded at L3 (designated L3S), at T11, a negative peak at about 21 msec (designated T11S), at the scalp, a positive peak at approximately 37 to 40 msec (designated P37 or P40), followed by a negative peak with a latency of about 45 msec (designated N45).

The L3S response reflects the activity in the nerve roots of the cauda equina, whereas the T11S response is believed to be generated by the dorsal fibers of the spinal cord, and the scalp potentials are considered reflexes of the thalamus-cortical activity. Peak latencies between N13-N20 or N21-P37 / N40 waves function as a measure of the conduction time along the central and spinal somatosensory pathways. Conduction through the central nervous system is referred to as central conduction time and is measured from N13 to N20 at the upper extremity and from L3S to P40 at the lower extremity.<sup>6,7,8</sup>

The SSEPs are interpreted clinically from the anatomofunctional point of view of the generators of the different waves or components. The absence of an expected component suggests that the path is compromised in the anterior segment or at the level of its generator. On the other hand, the presence of an expected component, but with prolonged latency, suggests the existence of myelin impairment of the pathway.<sup>2</sup> Criteria for abnormality include absence of any obligate waves and prolongation of interpeak intervals. For example, absence of N13, N20, or a prolonged N13- N20 interval suggests a lesion between the medulla and sensory cortex.

Based on the origins of the SSEP, consider the criteria that must be met to establish a causal relationship between activity on a neural structure and a potential

recorded on the scalp. Potentials measured externally to a source structure can be classified into near and far fields. The near-field potentials are voltages recorded in the vicinity of the generator. The near-field signal is maximum at the points closest to the generator.

Peripheral nerve stimulation originates a time-limited sequence of action potentials and stationary postsynaptic potentials along the dorsal somatosensory pathway. Spatial sum and volume conduction enable SSEP surface recording.

The displacement latencies of the SSEP increase with the distance of recording the stimulus and stationary SSEP latencies increase with the generation of stimuli distance from the structure.

In this sense, according to Emerson & Pedley, there must be a synchronism between the neural event and the surface potential; with evidence that the neural event generated a signal that can be registered beyond the original structure and that no other simultaneous neural activity could explain the registration on the scalp.<sup>8</sup>

## **CLINICAL APPLICATIONS**

SSEP are used to evaluate both the central and peripheral nervous systems. (Table 1) The findings may be helpful in showing that a lesion is present in the somatosensory pathways, helping to localize it, and providing a prognostic guide.<sup>3</sup> Electrical stimulation, as it is currently used, allows the assessment of pathways related to thick peripheral fibers whilst electrophysiological assessment of peripheral nerves, plexuses and roots is performed in a more appropriate and informative way through electroneuromyographic studies.<sup>3,4</sup>

To establish a valid neurological diagnosis of lesions of the somatosensory system, confirmatory laboratory tests are often necessary in addition to the clinical features.<sup>9</sup> In the care of a patient with a clinical history and clinical sensory tests suggestive of involvement of the large fiber and dorsal column, clinical neurophysiological tests, like the recording of nerve action potentials and SSEP, are standard procedures that add objective evidence to a diagnosis.

According Baumgärtner et al., the assessment of the function of small fibers and the spinothalamic tract must be of equal clinical relevance, and contributes to investigating the functions of the nociceptive system in pain research.<sup>9</sup>

However, in some situations, when the impairment is severe, that study may

prove useful. In spinal cord dysfunctions, the SSEP is sensitive to the involvement of the posterior cord pathways, allowing the detection of subclinical involvement, assessing doubtful clinical situations and objectively documenting the involvement of the pathway. In the involvement of other spinal pathways, with preservation of the posterior cord pathways, responses are normal; an exception is the involvement of the gray matter at the entrance of fibers related to the stimulated nerve and, in this case, the N13 component related to the median nerve (or N22 related to the lower limbs), which is generated by segmental interneurons, may be absent.<sup>6</sup>

In dysfunctions involving the brain stem, SSEP is useful and sensitive if the lemniscal pathway is affected. In lesions involving the thalamus all waves are normal, with the exception of waves of cortical origin, which are reduced, absent or with prolonged latencies. This is the same pattern of responses found in cortical involvement concerning area 3b.<sup>10,11</sup>

In cases where cortical myoclonus occurs, cortical potentials with markedly high amplitudes are frequently recorded, being known as giant potentials, which can sometimes be observed in the EEG, is a matter of equipment sensitivity. In these situations, the findings are of clinical use, as they reflect an increase in cortical excitability. Giant potentials have been reported in patients with progressive myoclonic epilepsy, late childhood ceroid lipofuscinosis and in some patients with photosensitive epilepsy.<sup>12</sup> These potentials can still be seen in some forms of mitochondrial diseases and in some cases of benign childhood epilepsies with evoked parietal tips. Giant SSEPs are recognized as an expression of hyperexcitability of the cerebral cortex. Although the pathophysiology is still not clear, it may reflect an abnormal cortical function with repercussion in a distant area, that is, hyperexcitability of the somatosensory cortex could induce pyramidal tract neurons in motor cortex to generate myoclonic.<sup>13,14</sup>

In diseases involving the myelin sheath, SSEP can be useful; thus, in multiple sclerosis with cerebral or spinal cord involvement, SSEP abnormalities are present in 90% of patients with a definitive diagnosis and in approximately 50% of patients with sensory signs or symptoms. Specifically, abnormalities of tibial nerve SSEP were more frequently evident. (Figure 2) Abnormalities of EPs appeared to better correlate with disability in MS than conventional measures of MRI lesion load. Ramanathan et al., demonstrated that the prolongation of tibial nerve cortical responses (P37) was also a robust neurophysiological biomarker of disability in MS<sup>15</sup> and to evaluate brainstem

function to predict disease progression in people with clinically isolated syndrome.<sup>16</sup>

The potentials obtained from the lower limbs are more sensitive due to the greater extent covered by the salvo of potentials in the central nervous system.<sup>17</sup>

SSEP of the lower limbs are good indicators for the disability status at relapses and may be a good tool for reflecting the frequency of relapses of neuromyelitis optica.<sup>18</sup>

Abnormalities have also been described in adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy and metachromatic leukodystrophy. In degenerative diseases that present impairments of these pathways, abnormalities can be detected, as in cases of Friedreich's ataxia, hereditary cerebellar ataxias and hereditary spastic paraparesis.<sup>3,4,7</sup>

However, multifocal involvement of central white matter either clinically or electrophysiologically is not specific to multiple sclerosis but may occur in patients with human immunodeficiency virus infection<sup>19</sup>, vitamin B12 or vitamin E deficiency<sup>20</sup>, neurosyphilis, hereditary ataxic syndromes<sup>21</sup>, hereditary spastic paraplegia<sup>22</sup>.

The evoked potentials of short latency are, in general, useful for evaluating patients in a coma, because they do not change in metabolic and pharmacological states.<sup>11,23</sup> The absence of cortical responses (N20) bilaterally is a reliable sign of a poor prognosis. Patients who present unilateral preservation of these responses may show functional recovery. Meta-analyses of the bilateral absence of cortical N20 responses, recorded after 72 hours, can predict death or the persistent vegetative state with a specificity of 99% in anoxic–ischaemic and around 95% in traumatic coma.<sup>24,25</sup>

An important neurophysiological tool is the use of evoked cortical potentials for prognosis and monitoring of patients with traumatic brain and spinal cord injuries.<sup>26</sup> Most applied in the neurocritical care setting are median nerve somatosensory evoked potentials, which assess the intact connectivity of peripheral sensory nerves to cortical projections.<sup>27</sup>

SSEPs are assessed as normal, abnormal (increased latency or reduced amplitude), or absent on each side. When bilaterally absent or alternatively normal following trauma, SSEPs may help detect patients with poor or good prognosis. For example, normal SSEPs after trauma are associated with a 57% chance of good recovery, whereas bilaterally absent SSEPs are associated with only a 1% chance of functional recovery. In addition, repeated SSEP measures may also help detect patients with brainstem herniation due to interruption of these functional connections,



or with cerebral ischemia correlating with jugular bulb evidence of reduced oxygen content. Changes in median SSEP may precede the rise of intracranial pressure 30% of the time.<sup>27,28</sup>

These SSEP findings are even more robust when they fail to improve with time. In general, evoked potentials have less interference by sedation or hypothermia than EEG.<sup>29</sup>

The search for changes in sensory pathways in motor neuron diseases has become a new indication for SSEP. According to Iglesias et al., the peripheral conduction time was normal (N9 latency) but based on N20 latency, the central conduction time (between spinal cord and parietal cortex) was found to be slower ( $p < 0.05$ ). Altered SSEPs were also correlated with the disease duration ( $p < 0.05$ ). Taken together, spinal imaging and electrophysiology helped to identify 85% of patients with subclinical sensory defect while separated methods revealed abnormal values in ~60%.<sup>30</sup>

SSEP can provide an objective and reproducible assessment of the neuraxis from the peripheral nerve to the cortex complementing information obtained from clinical and neuroradiologic examinations, and as such are useful in pediatric neurology. SSEP are useful in monitoring coma and surgical procedures, in detecting preclinical abnormalities, particularly patterns of abnormalities, and in localizing lesions within this sensory system.<sup>31</sup> SSEP has also shown its usefulness in diagnosing diseases that affect mainly the peripheral nervous system, such as, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy<sup>32,33</sup>, Guillain-Barre syndrome<sup>34</sup>, mononeuropathy<sup>35,36</sup>, Charcot- Marie-Tooth Disease<sup>37</sup>, diabetic neuropathy<sup>38</sup> and polyneuropathy<sup>39</sup>. SSEP complement sensory nerve conduction tests in general, and the assessment of proximal sensory fibers in particular, mainly helping to demonstrate proximal neuropathic involvement.

SSEPs are also important complementary diagnostic methods in the electrophysiologic evaluation of radiculopathies and myelopathies.<sup>40,41,42,43</sup> The use of SSEP in the diagnosis of radiculopathy has been controversial, have limited value because abnormalities in a single involved root would be “overshadowed” by contributions from uninvolved roots supplying that nerve. Dermatome SSEP have been generally found to improve diagnostic yield; however, EMG testing remains the most sensitive electrodiagnostic evaluation for radiculopathy.

SSEP may provide prognostic information indicative of recovering ambulation,

hand, and bladder function after spinal cord injury or as a supplement to clinical testing to predict functional outcome. SSEP are frequently abnormal in patients with myelopathy, and they may be abnormal in the presence of normal EMG evaluation results. Serial exams have been found useful in determination of the extent of spinal cord trauma and may help in determination of prognosis for recovery.

SSEP may provide diagnostic information beyond conventional electrodiagnostic methods and that lumbar-recorded SSEP may have an advantage over scalp-recorded ones and sensory nerve stimulated SSEP over mixed nerve stimulated ones.<sup>40</sup>

An indication little used in our country is in psychiatric diseases such as schizophrenia and psychoses. SSEP has demonstrated aberrant processing of somatosensory activation in mental illness.<sup>44,45,46,47</sup> According Hagenmuller et al., the deficits in early somatosensory processing in individuals at risk to develop psychosis may not represent a marker for a genetic risk for psychosis but rather reflect state-dependent factors such as negative symptoms. On the other hand, the transition to psychosis seems to represent an interstage between reduced sensory registration from the at-risk state and gating deficits in the chronic state.<sup>48</sup>

Last, but not least, the use of SSEP for monitoring sensory pathways function during surgical procedures has progressively become one of its most important applications. While most frequently used on spinal procedures<sup>49,50</sup> like scoliosis correction, SSEPs has proven useful for warning surgeons of impending brain damage on aneurysm clipping and other neurovascular interventions, posterior fossa tumor surgery and in cardiac or aortic surgery with circulatory arrest.<sup>51</sup>

In recent years, new techniques have been added to this SSEP universe, such as the laser heat stimulators, pain-related evoked potentials (Figure 3) and the contact heat evoked potentials (CHEPs) have become an acknowledged research tool in the assessment of the integrity of the nociceptive system and gained importance in the diagnostic work-up of patients with suspected small fiber neuropathy, CHEPs do not only bear potentially high diagnostic yield in length-dependent polyneuropathies, but also in patients with non-length dependent patterns of sensory abnormalities.<sup>52</sup> Laser heat stimulators have been extensively used to study time-locked nociception responses, as they provide a near-ideal method to selectively activate cutaneous A $\delta$ -fiber and C-fiber nociceptors.<sup>53,54</sup>

Our goal is not to exhaust the topic, but to draw attention to a non-invasive

complementary neurophysiological examination that can add evidence to the clinical diagnosis.

## CONCLUSION

The EP should be seen as a complementary mechanism for the neurological examination well done, since they can corroborate doubtful aspects of it or highlight deviations from normal physiology undetectable with conventional semiology. EP can, for example, assist in the diagnosis of a patient with cervical myelopathy who presents, despite being asymptomatic from the clinical point of view, evident changes in visual EP; this would be an unambiguous indication of the presence of at least two distinct lesions in the CNS.<sup>55</sup>

In the original article by Guerreiro and Ehrenberg, they described the technique of SSEP stimulating the nerve of the upper limb, mentioning that a technique for stimulating the peroneal nerve would be promising, currently SSEP for stimulating the tibial nerve is a reality. They point out that the SSEP following nerve stimulation is a unique non-invasive, clinical test used to evaluate the somatosensory pathways. It has been shown to be a reliable and useful clinical test particularly in multiple sclerosis and comatose patients.<sup>5</sup>

SSEP studies have made steady progress since Dawson's original description<sup>56,57,58</sup>, the introduction of information technology has enabled digital analysis and thus led to a rapid escalation in the use of SSEP and other EP studies in the clinical domain. Important questions still remain, however, to clearly delineate the practical scope of EPs and their proper use, these include standardization of techniques and nomenclature, precise location of neural generators, elucidation of various factors that affect determinations and the establishment of normative values.

## REFERENCES

1. Poornima S, Sadat Ali S, Ashwathnarayan Balaji P, Shankar V, Kuttly K. Median Nerve Somatosensory Evoked Potentials in Medical Students: Normative Data. *Adv Biomed Res* 2013;2:56.
2. Manzano GM, Nader Mangini N, Pereira Giuliano LM. Potenciais evocados cerebrais. Em: *Manual de Eletroneuromiografia e Potenciais Evocados Cerebrais Para a Prática Clínica*. João Antonio Maciel Nóbrega e Gilberto Mastrocola Manzano (eds). São Paulo: Atheneu; 2007.

3. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, et. al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* 2008;119:1705-1719.
4. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl II):16-22.
5. Guerreiro CAM, Ehrenberg BL. Somatosensory evoked response. Application in neurology. *Arq Neuropsiquiatr* 1982;40:29-38.
6. American Electroencephalographic Society. Guidelines for Clinical Evoked Potentials Studies. *J Clin Neurophysiol* 1984;1:3-53.
7. American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) Somatosensory Evoked Potentials Subcommittee. Somatosensory evoked potentials: Clinical uses. *Muscle&Nerve* 1999;22(S8):111-118.
8. Emerson RG, Pedley TA. Generator sources of median somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1984;1:203-218.
9. Baumgärtner U, Greffrath W, Treede RD. Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: Merits and limitations for basic science and clinical use. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2012;42:267—280.
10. Mauguiere F. Cervical Somatosensory Evoked Potentials in the Healthy Subject: Analysis of the Effect of the Location of the Reference Electrode on Aspects of the Responses. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983;13:259-72.
11. Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguière F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:1615–1627.
12. Báez Martín MM, Morales Chacón L, Gómez Fernández L, Cabrera Abreu I, Álvarez L, Araújo F. Potenciales evocados gigantes. *Rev Neurol* 2001;33:1120-1125.
13. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 3): S19-30.
14. Vidal-Dourado M, Faria Nunes K, Bittar Guaranha MS, Pereira Giuliano LM, Yacubian EMT, Mastrocola Manzano G. Expression of praxis induction on cortical excitability in juvenile myoclonic epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2016;127:2551–2560.
15. Ramanathan S, Lenton K, Burke T, Gomes L, Storchenegger K, Yiannikas C., et al. The utility of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis prognostication. *J Clin Neuroscience* 2013;20:1576–1581.
16. Crnošija L, Gabelić T, Barun B, Adamec I, Krbot Skorić M, Habek M. Evoked Potentials Can Predict Future Disability in People With Clinically Isolated Syndrome. *Eur J Neurol* 2020;27:437-444.
17. Sand T, Bu Kvaløy M, Wader T, Hovdal H. Evoked potential tests in clinical diagnosis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2013;9:960-965.
18. Tsao WC, Lyu RK, Ro LS, Lao MF, Chen CM, Wu YR, et al. Clinical Correlations of Motor and Somatosensory Evoked Potentials in Neuromyelitis Optica. *PLoS ONE* 2014;9(11): e113631.
19. Tagliati M, Di Rocco A, Danisi F, Simpson DM. The role of somatosensory evoked potentials in the diagnosis of AIDS-associated myelopathy. *Neurology* 2000;54:1477–82.
20. Misra UK, Kalita J, Das A. Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: a clinical, MRI and electrodiagnostic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2003;43:57–64.
21. Nuwer MR, Perlman SL, Packwood JW, Kark RAP. Evoked potential abnormalities in the various inherited ataxias. *Ann Neurol* 1983;13:20–7.

22. Thomas PK, Jefferys JGR, Smith IS, Loulakakis D. Spinal somatosensory evoked potentials in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:243–6.
23. Machado C. An early approach to brain death diagnosis using multimodality. Evoked potentials and electroretinography. *Minerva Anestesiologica* 1994;60:573–577.
24. Luccas FJC, Lopes JÁ, Plastino FRT, Knobel E. Avaliação neurofisiológica por potenciais evocados sensoriais multimodais em pacientes em coma. *Arq Neuropsiquiatr* 1990;48:320–328.
25. Young GB, Wang JT, Connolly JF. Prognostic determination in anoxic-ischemic and traumatic encephalopathies. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:379–90.
26. Carter BG, Butt W. Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. *Crit Care Med* 2001;29:178–86.
27. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med* 2003;31:960–967.
28. Amantini A, Fossi S, Grippo A, et al. Continuous EEG-SSEP monitoring in severe brain injury. *Clin Neurophysiol* 2009;39:85–93.
29. Rosenthal ES. The Utility of EEG, SSEP, and Other Neurophysiologic Tools to Guide Neurocritical Care. *Neurotherapeutics* 2012;9:24–36.
30. Iglesias C, Sangari S, El Mendili MM, Benali H, Marchand-Pauvert V, Pradat PF. Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open* 2015;5:e007659.
31. Fagan ER, Taylor MJ, Logan WJ. Somatosensory Evoked Potentials: Part II. A Review of the Clinical Applications in Pediatric Neurology. *Pediatr Neurol* 1987;3:189–96.
32. Salhi H, Corcia P, Remer S, Praline J. Somatosensory Evoked Potentials in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2014;31:241–245.
33. Dziadkowiak E, Ejma M, Wieczorek M, Pec P, Slotwiński K, Budrewicz S, et al.

Abnormality of multimodal evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Neurol Sci* 2020;41:2495–2501.

34. Brown WF, Feasby TE. Sensory evoked potentials in Guillain-Barre Polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984;47:288–291.
35. Soares Dias RJ, de Souza L, Freitas de Moraes W, Pereira Carneiro A. SEP diagnosing neuropathy of the lateral cutaneous branch of the Iliohypogastric nerve. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:895–898.
36. Triplett JD, Robertson A, Yiannikas C. Compressive Lateral Femoral Cutaneous Neuropathy Secondary to Sartorius Muscle Fibrosis. *JAMA Neurol* 2019;76:109–110.
37. Cosi V, Lombardi M, Zandrini C, Gerosa E, Callieco R. Somatosensory Evoked Potentials in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Neurophysiol Clin* 1989;19:359–65.
38. Palma V, Serra LL, Armentano V, Serra FP, Nolfe G. Somatosensory Evoked Potentials in Non-Insulin-Dependent Diabetics With Different Degrees of Neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:91–6.
39. Synek VM. Role of Somatosensory Evoked Potentials in the Diagnosis of Peripheral Nerve Lesions: Recent Advances. *J Clin Neurophysiol* 1987;4:55–73.
40. Arian Beyaz E, Akyüz G, Us O. The Role of Somatosensory Evoked Potentials in the Diagnosis of Lumbosacral Radiculopathies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2009;49:131–42.

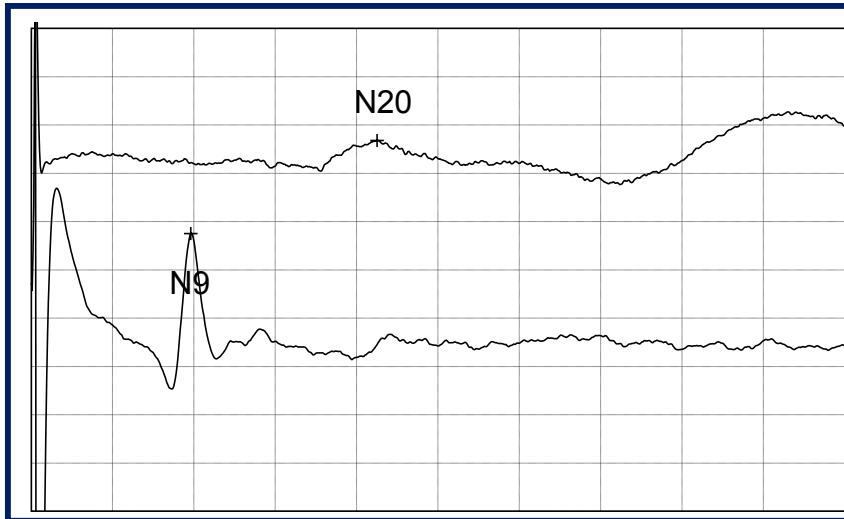
41. Yue Q, Hale T, Knecht A. A Comparison of Interside Asymmetries of Lower Extremity Somatosensory Evoked Potentials in Anesthetized Patients with Unilateral Lumbosacral Radiculopathy. *Asian Spine J* 2017;11:99-104.
42. Waddington Cruz M, Branco Corrêa R, Puccioni-Sohler M, Pereira Novis SA. Eletro-neuromiografia e Potenciais Evocados Somatossensitivos na Mielopatia pelo HTLV-I. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:756-762.
43. Cristante AF, Barros-Filho TEP, Tatsui N, et al. Stem cells in the treatment of chronic spinal cord injury: evaluation of somatosensitive evoked potentials in 39 patients. *Spinal Cord* 2009; 47:733–738.
44. Furlong P, Barczak P, Hayes G, Harding G. Somatosensory Evoked Potentials in Schizophrenia. A Lateralisation Study. *Br J Psychiatry* 1990;157:881-887.
45. Lehtonen J. Somatosensory evoked potentials and the psychology of chronic schizophrenia. An integrative view. *J Nerv Ment Dis* 1981;169:256–258.
46. Waberski TD, Norra C, Kawohl W, et al. Electrophysiological evidence for altered early cerebral somatosensory signal processing in schizophrenia. *Psychophysiology* 2004;41:361–366.
47. Daskalakis AA, Zomorodi R, Blumberger DM, Rajji TK. Evidence for Prefrontal Cortex Hypofunctioning in Schizophrenia Through Somatosensory Evoked Potentials. *Schizophr Res* 2020;215:197-203.
48. Hagenmuller F, Heekeren K, Theodoridou A, Haker H, Theodoridou A, Walitza S, et al. Early somatosensory processing in individuals at risk for developing psychoses. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014;8:1-10.
49. Fotakopoulos G, Alexiou GA, Karagiorgiadis D, Voulgaris S. Somatosensory evoked potentials monitoring in cervical spine surgery. *Neurol India* 2010;58:980.
50. Nuwer MR, Schrader LM. Spinal Cord Monitoring. *Handb Clin Neurol* 2019;160:329-344.
51. MacDonald DB, Dong C, Quatrone R, Sala F, Skinner S, Soto F, et al. Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* 2019;130:161–179.
52. Rosner J, Hostettler P, Scheuren PS, et al. Normative data of contact heat evoked potentials from the lower extremities. *Scientific Reports* 2018;8:11003.
53. Stefano GD, La Cesa S, Leone C, Pepe A, Galosi E, Fiorelli M, et al. Diagnostic Accuracy of Laser-Evoked Potentials in Diabetic Neuropathy. *Pain* 2017;158:1100-1107.
54. Hüllemann P, von der Bröle C, Manthey G, Düsterhöft J, Helmers AK, Synowitz M, et al. Laser-evoked Potentials in Painful Radiculopathy. *Clin Neurophysiol* 2017;128:2292-2299.
55. Brasil-Neto JP. Reavaliação crítica da utilidade dos potenciais evocados em neurologia clínica. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:141-146.
56. Dawson GD. Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1947;10:134-40.
57. Dawson GD. Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1947;10:141-62.
58. Dawson GD, Elithorn A. A Two Channel Chronograph. *J Physiol* 1954;123:16-18.

**Table 1.** Indications of SSEP in Neurology

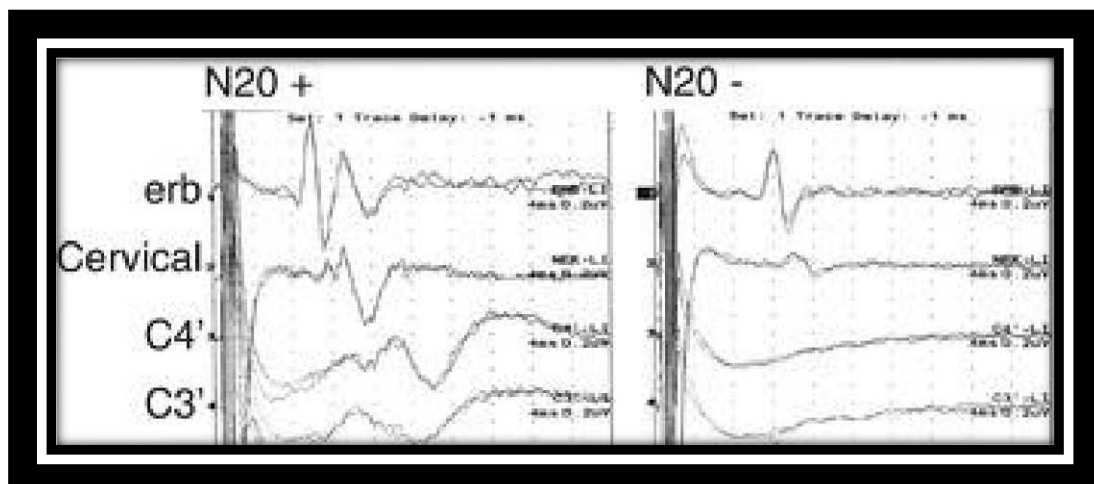
Indications	Diseases	References
<b><i>Peripheral nervous system Disorders</i></b>		
	Neuropathies -Nerve entrapment, diabetic neuropathy, hereditary neuropathy	7,37,38,39,53
	Proximal Mononeuropathy	35,36
	Isolated Radiculopathy	7, 40,41,54
	Proximal involvement in Guillain–Barre syndrome	34
	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy	32,33
<b><i>Central nervous system Disorders</i></b>		
	Ataxia	21
	Multiple Sclerosis	3, 7,15,16
	Neuromyelitis optica	18
	Epilepsies	12,13,14
	Lesions in the brainstem, diencephalon, or cerebral hemispheres	3,7,12,
	Coma and Brain death	11,12,24,27
	Myelopathy	19,20,42,43
	Spinal cord tumors	7
	Chronic spinal cord injury	43
	Schizophrenia	44,45,46,47
	Psychoses	48
	Amyotrophic lateral sclerosis	29
	Hereditary spastic paraplegia	22
<b><i>Neurophysiologic Intraoperative Monitoring</i></b>	Intracranial Vascular Surgery Epilepsy surgery Posterior fossa surgery Spinal surgery	49,50,51

# FIGURE 1. SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIAL (SSEP) IN YOUNG MEN NORMAL.

SSEP Upper limb stim. Mediano Right



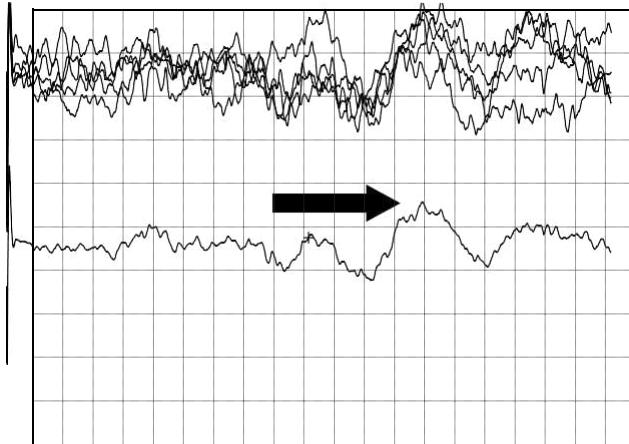
**Figure 2.** Median nerve Somatosensory evoked potential (SSEP) with present (left) and absent (right) N20 cortical responses.





**FIGURE 3. PAIN-RELATED EVOKED POTENTIAL (PREP)  
NORMAL IN FEMALE OF 59 | YEARS OLD.**

**PREP in Hand Right**



***“On the Ophthalmoscopic signs of Spinal Disease” 150 years later.***

**Tribute to Professor Sir Thomas Clifford Allbut**

Otto Jesus Hernandez Fustes 1, Cláudia Suemi Kamoi Kay 1, Paulo José Lorenzoni 1, Renata Dal-Prá Ducci 1, Lineu Cesar Werneck 1, Rosana Herminia Scola 1.

1 Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Neurologia, Serviço de Doenças Neuromusculares, Curitiba PR, Brasil.

**Correspondence:** Otto J. H. Fustes, Hospital de Clinicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro 181, 80060-900, Curitiba/PR; E-mail: otto.fustes@hc.ufpr.br

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

**COUNT WORDS: 1089**

**Abstract**

This paper review aspects of the life and work of Professor Thomas Clifford Allbutt, 150 years after the publication in The Lancet of his article "*On the Ophthalmoscopic signs of Spinal Disease*". It shows the importance in the recognition of optic neuromyelitis and the use of ophthalmoscope in clinical neurological practice.

**Keywords:** Devic disease, Neuromyelitis optica, Ophthalmoscopic signs, Spinal Disease, Thomas Clifford Allbutt.

Neuromyelitis optica (NMO) is a rare autoimmune disorder of the central nervous system that mainly affects the optic nerves and spinal cord related with serum autoantibodies to aquaporin-4.<sup>1</sup> In addition, the term “astrocytopathy” has been proposed because histopathological studies have shown that astrocyte injury is the

primary event, which occurs in the active lesions of NMO.<sup>2</sup>

In 1894, on the Congrès Français de Médecine in Lyon, Eugène Devic (1858–1930) presented a paper in which he called the disease ‘neuro-myélite optique aiguë’. In the same year, Devic's student Fernand Gault (1873–1936) published his doctoral thesis, entitled “De la neuro-myélite optique aiguë”. Gault's work is commonly considered to be the first review of NMO, and the disease was named after Devic in 1907.<sup>3,4,5</sup> However, previously in 1870, in his famous lecture On the Ophthalmoscopic Signs of Spinal Disease,<sup>6</sup> Thomas Clifford Allbutt (Figure 1) briefly mentioned a patient with acute myelitis and ‘a sympathetic eye disorder’. This case is considered the first account of a patient with NMO in the literature. Apart from the phylogenetic discussion of the NMO, the work of Professor Allbutt allowed us to deepen the theme by engaging the importance of ophthalmological evaluation in neurology.

## **ON THE OPHTHALMOSCOPIC SIGNS OF SPINAL DISEASE**

The article was published by Allbutt in *The Lancet* on January 15, 1870, he presented 30 wellmarked cases of spinal injury, and in 8 of these was found secondary disturbance within the eye. “Of these cases, 17 were severe injuries which proved fatal within a few weeks, and in none of these did changes appear in the eye; the remaining 13 cases were of chronic spinal disease following accidents of less severity, and it was amongst these 13 that I discovered the 8 cases of sympathetic disorder in the eye. Of acute myelitis I have examined 5 cases, and in 1 only did eye disorder supervene.”<sup>6</sup> “Finally, we have learnt, from our experience of encephalic diseases, to attribute atrophy of the discs to severance of the optic nerve-fibres, to sclerosis in patches, or to travelling degenerations, rather than to meningitis”.<sup>6</sup>

In this article Allbutt is recognized for the first description of edema of the optic nerve in the course of an acute myelitis, and he proposes a direct connection between the two syndromes (optic neuritis and myelitis) considering the possibility of an “ascending meningitis” underlying the affection of the optic nerve.

## **SIR THOMAS CLIFFORD ALLBUTT**

Thomas Clifford Allbutt, is still known to many as the inventor of the clinical thermometer and of interest to neurologists as the main instigator, along with Gowers, of the routine clinical use of the ophthalmoscope.

He was born in Dewsbury, Yorkshire, in 20 July of 1836. It was in the township of Hartshead-cum-Clifton, in the parish of Dewsbury, that the famous outlaw and archer, Robin Hood, found a last resting place. He was graduated in 1859 at Caius College, Cambridge. He trained at St George's Hospital, graduating MB in 1860, where he derived especial advantage from the teaching of Bence Jones, with whom he was associated, as clinical clerk, for nearly twelve months.

He became a member of Duchenne's Clinique in the Boulevard des Capucins at the time Duchenne was working out his observations on nervous diseases, and the friendship thus formed lasted until the great teacher's death. After training, Allbutt was appointed in 1864 to the staff of the General Infirmary at Leeds for 28 years, and lectured on the practice of physic and anatomy at the Yorkshire College.

Allbutt was one of the first to employ the ophthalmoscope in Britain; importantly, he extended its use beyond the diagnosis of ocular diseases. Like Gowers, he tried to use fundoscopy to show the numerous and important signs (optic atrophy, papilloedema and such) of intracranial disease that the ophthalmoscope could provide. He observed: "The number of physicians who are working with the ophthalmoscope in England may, I believe, be counted upon the fingers of one hand." <sup>7</sup> In his classic monograph "On the Use of the Ophthalmoscope in Diseases of the Nervous System and of the Kidneys" <sup>8</sup> (1871), Allbutt included an appendix of two hundred and fourteen cases of insanity he had observed with an ophthalmoscope at the asylum. He found changes in the eye in a large proportion of those diagnosed with old or organic cases of brain disease. <sup>9</sup>

In 1866, Allbutt invented the conveniently portable 6-inch clinical thermometer, able to record temperature in 5 minutes. It replaced a 12-inch standard model that required 20 minutes. <sup>7</sup>

By 1889, Allbutt had acquired an unrivalled reputation in northern England, but curiously he retired from consulting practice to become a commissioner in lunacy. After

3 years in London, however, he was tempted to the Regius chair of Physic at Cambridge. Election as physician to Addenbrooke's Hospital followed in 1900; thereafter his work and reputation were more widely acclaimed. He established and edited the *System of medicine*, published in eight volumes between the years 1896 and 1899, to which he contributed 15 sections (volumes VI, VII, and VIII contain diseases of the nervous system, demonstrating his neurological predilections). Along with Osler's textbook, it remained the finest comprehensive text on medicine for many

years. A good scientist, one of his aphorisms was: “The use of hypotheses lies not in the display of ingenuity, but in the labour of verification.”<sup>7</sup>

Allbutt was a founder member of the Medical Research Council, and in 1916 at the age of 80 was elected president of the British Medical Association—an office he held until 1921. He died in Cambridge in 1925.

## CONCLUSION

While Allbutt might not have been the first to report on a case of NMO, it was certainly his report that created the sustained interest of neurologists and ophthalmologists in this rare syndrome. Allbutt never used the term ‘neuromyelitis optica’. As a curious coincidence, however, of all authors Allbutt might have been the first to use the term ‘neuromyelitis’ in a medical text in a way distinct from Hildenbrand’s definition.<sup>3</sup> He was among those who, as a lasting historical merit, prompted sustained interest of neurologists and ophthalmologists in this rare and intriguing syndrome.<sup>10</sup>

He was an indefatigable worker and a copious writer. His most important early work was the “Treatise on the Ophthalmoscope in its relations to Medicine”, which had a considerable success at the time.

One of his many special interests was the Papworth village settlement for tuberculosis victims (now Hospital). His memorial there reads: ‘*A scholar-physician, an inspiring leader, and a beloved humanist*’.

## REFERENCES

1. McCreary M, Mealy MA, Wingerchuk DM, Levy M, DeSena A, Greenberg BM. Updated diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder: Similar outcomes of previously separate cohorts. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*. 2018;1–8. DOI: 10.1177/2055217318815925.
2. Fujihara K. Neuromyelitis optica and astrocytic damage in its pathogenesis. *J Neurol Sci*. 2011;306:183–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.02.018>.
3. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *Journal of Neuroinflammation*. 2013;10:8.
4. Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y. Eugène Devic (1858-1930). *J Neurol*.

2002;249:351-352.

5. Jacob A, Larner AJ. Clifford Allbutt (1836–1925). *J Neurol*. 2013;260:346–347. DOI 10.1007/s00415-012-6646-8.
6. Allbutt TC: On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet*. 1870, 95:76–78.
7. Pearce JMS. Sir Thomas Clifford Allbutt. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1443.
8. Allbutt TC. On the use of the ophthalmoscope in diseases of the nervous system and of the kidneys; also in certain other general disorders. London and New York: Macmillan, 1871.
9. Finn MA. The Ophthalmoscope: Viewing The Living Brain. <https://asylumscience.wordpress.com/2012/11/26/the-ophthalmoscope-viewing-the-living-brain/>
10. Jarius S, Wildemann B. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2013;260:100–104. DOI 10.1007/s00415-012-6594-3.



Figure 1. Sir Thomas Clifford Allbutt

[https://wikivisually.com/wiki/Clifford\\_Allbutt](https://wikivisually.com/wiki/Clifford_Allbutt)

**Cited:**

**Hernandez Fustes OJ, Kamoi Kay CS, Lorenzoni PJ, Dal-Prá Ducci R, Werneck LC, Scola RH. "On the Ophthalmoscopic Signs of Spinal Disease" 150 Years Later. A Tribute to Professor Sir Thomas Clifford Allbutt. J Neuroophthalmol. 2020 Oct 28. doi: 10.1097/WNO.0000000000001139. Epub ahead of print. PMID: 33136682.**

## **VISUAL EVOKED POTENTIALS IN NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS**

Otto Jesus Hernandez Fustes 1, Cláudia Suemi Kamoi Kay 1, Paulo José Lorenzoni 1, Renata Dal-Pra Ducci 1, Lineu Cesar Werneck 1, Rosana Herminia Scola 1.

1Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Neurologia, Serviço de Doenças Neuromusculares, Curitiba PR, Brasil.

**Correspondence:** Otto J. H. Fustes, Hospital de Clinicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rua General Carneiro 181, 80060-900, Curitiba/PR; E-mail: otto.fustes@hc.ufpr.br

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

**Words count:** 1736

**Table:** 3

**Figure:** 0

**Running title:** VEP in Neuromyelitis Optica

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are rare antibody-mediated disorders of the central nervous system with a predilection for the spinal cord and optic nerves. The clinical utility of evoked potential recordings (EPs) has already been established for MS, in which EPs can detect clinically silent lesions in visual, auditory, sensory, and motor pathways. In particular, the abnormal visual evoked potentials (VEP) were a key criterion in the McDonald diagnostic criteria for MS. In addition, several studies have suggested a prognostic value for EPs in MS and an association between EP abnormality and the level of clinical disability.

**Methods:** The VEP were prospectively performed in 13 patients with NMOSD. All the



patients were recruited from the outpatient clinic of a demyelinating diseases center from Southern Brazil. Recorded as recommended by the International Federation of Clinical Neurophysiology.

**Results:** We evaluated 12 women with mean age of 42 years old and one men of 25 years old. In 6 of the examined eyes, we did not get a response. In the remaining 20 we found a significant increase in P100 latency without changing the amplitude.

**Conclusion:** VEP showed a significant increase in P100 latency. VEP is a non-invasive, painless, fast and low-cost exam that provides data that can be a neurophysiological biomarker of the disease in the NMOSD.

**Keywords:** Neuromyelitis optica spectrum disorders, visual evoked potentials, optic nerve.

## INTRODUCTION

Neuromyelitis optica (NMO) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are rare antibody-mediated astrocytopathy disorders of the central nervous system with a predilection for the spinal cord and optic nerves, in past years, has been challenging to differentiate from multiple sclerosis (MS), an autoimmune inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system. [1,2] The hallmark manifestations are recurrent longitudinally extensive transverse myelitis and optic neuritis. The identification of AQP4-Ab has broadened the clinical concept of NMO to the concept of NMO spectrum disorders (NMOSD), which includes not only optic neuritis and transverse myelitis, but also brainstem syndromes such as intractable hiccups and nausea, hypothalamic syndrome, and brain lesions. [3]

Whereas older diagnostic criteria defined NMO and NMOSD separately based on clinical criteria, the newest diagnostic criteria define a single diagnosis under the term NMOSD. [4]

The similar global prevalence suggests that ethnic or genetic backgrounds do not play a major role in the development of NMO/NMOSD, and the lack of a clear latitude gradient of NMO/NMOSD prevalence argues against a strong role for sun exposure and vitamin D levels in conferring the individual disease risk. [5]

Since the 80s, cerebrospinal fluid examination and magnetic resonance imaging

have provided a powerful means to examine a large series of NMO cases, giving the opportunity of revising and possibly clarifying the clinical criteria. The occurrence of optic neuritis and myelitis could be coincidental or separated by an interval of months to years. The disease could follow a monophasic or relapsing course.

The clinical utility of evoked potential recordings (EPs) has already been established for MS, in which EPs can detect clinically silent lesions in visual, auditory, sensory, and motor pathways. In addition, several studies have suggested a prognostic value for EPs in MS and an association between EP abnormality and the level of clinical disability. On the other hand, there have been few reports on EPs in patients with NMO.

## **METHODS**

The visual evoked potentials (VEP) were prospectively performed in 13 patients with NMOSD. All the patients were recruited from the outpatient clinic of a demyelinating diseases center at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil.

VEP were obtained using full field monocular stimulation with black and white checkerboards (12 mm/41 min), reversed at a rate of 1.5–2/s. Nihon Kohden was used, following the same technical parameters established by the American Society for Clinical Evoked Potentials and International Society for Clinical Electrophysiology of Vision [6,7] including constant contrast and luminance. VEPs were recorded in two trials for each eye, averaging 200 responses, with electrodes positioned at Oz (active) and Fz (reference) for channel 1 and Oc (contralateral occipital) and Fz for channel 2 sites. We measured peak latencies of N75, P100 and N145. Cutoffs for normal values were <115 ms for P100-peak latencies and  $\geq 3 \mu\text{V}$  for P100-N140 peak-to-peak-amplitudes.

## **STATISTICAL ANALYSIS**

In the descriptive analysis, continuous variables were expressed in terms of summary measures (mean, median, standard deviation and quartiles), while categorical variables were expressed in terms of percentages. Bar graphs were used to illustrate categorical variables, while boxplots were used to illustrate continuous variables.

For the comparison of two groups in continuous variables, the t test was used

for variables that followed the normal distribution (Anderson-Darling test) and for the others, the non-parametric Mann-Whitney and Brunner-Munzel tests were used, respectively, for homogeneous and heterogeneous variables (Bartlett test). Fisher's exact test was used for categorical variables. The level of significance adopted in the tests was 0.05. Software R version 3.6.0 was used to perform all analyzes.

## Results

We evaluated twelve women with mean age of 42 years old and one men of 25 years old. In 6 of the examined eyes, we did not get a response. In the remaining 20 we found a significant increase in P100 latency without changing the amplitude. (Table 1) For each latency variable (P100 Oc, P100 Oz), patients were categorized as "Normal" or "Abnormal". If one of the patient's eyes was considered "Abnormal", the patient is categorized as "Abnormal". Otherwise, it is categorized as "Normal".

The VEP variables were also created, in which the patient was considered abnormal in relation to the VEP if he had at least one "abnormal" eye in relation to the variables P100 Oc and P100 Oz.

Then the variables of age, gender, AQP4-Ab and latencies were compared between the two groups (Abnormal vs. Normal). The p value in the table refers to the two-tailed test. (Table 2)

Regarding demographic data (ages) and the proportion of positive / negative antibody, there was no statistical difference between the groups "Normal" and "Abnormal", regardless of the latency variable used to perform the categorization.

In relation to the other latency data:

When categorized in relation to the variable P100 Oc (Normal x Abnormal), there was a statistical difference in relation to P100 Oz Latencies, in which Normal patients had an average P100 Oz latency of their eyes of  $100.88 \pm 11.51$  and Abnormal patients had an average of  $135.33 \pm 43.01$  ( $p = 0.03$  two-tailed hypothesis). There was also a statistical difference in relation to the P100 Oc Latency itself, in which Normal patients had an average P100 Oc latency of  $98.12 \pm 11.83$  and the Abnormal patients had an average of  $132.58 \pm 42.35$  ( $p = 0.034$  two-tailed hypothesis).

When categorized in relation to the variable P100oz (Normal x Abnormal), there was the same result as when they were categorized in relation to the variable P100oc because the categorization between Normal and Abnormal was exactly the same considering the two variables.

When categorized in relation to the PEV variable (Normal x Abnormal), there was a statistical difference in relation to P100oc Latencies, in which Normal patients had a mean P100oc latency of  $98.12 \pm 11.83$  and Abnormal patients had an average of  $132.58 \pm 42.35$  ( $p = 0.03$  two-tailed hypothesis). There was also a statistical difference in relation to P100oz Latencies, in which Normal patients had an average P100oz latency of their eyes of  $100.88 \pm 11.51$  and Abnormal patients had an average of  $135.33 \pm 43.01$  ( $p = 0.034$  two-tailed hypothesis). (Table 3)

**Table 1.** Demographic characteristics, P 100 latency and AQP4-Ab.

Gender	Age	P100 right Oc	P100 right Oz	P100 left Oc	P100 left Oz	AQP4- Ab
F	25	A	A	93	100	1
F	64	83	84	82	84	2
F	61	A	A	105	108	1
F	15	94	98	122	128	1
F	40	159	158	143	152	1
F	54	111	115	A	A	1
M	25	207	214	220	222	2
F	63	121	111	A	A	2
F	34	110	112	A	A	1
F	47	A	A	106	106	1
F	17	94	101	105	112	1
F	61	103	105	112	115	1
F	43	94	101	112	105	1

F= female, M= male, P 100 latency in msec, A= ausent, 1 = positive, 2= negative

**Table 2.** Continuous Variables - By Antibody

Variable	AQP4-Ab	Mean	Standard deviation	Mean $\pm$ SD	Median	Q25
Age	Positive	39,70	16,83	39,7 $\pm$ 16,83	41,50	27,2
Age	Negative	50,67	22,23	50,67 $\pm$ 22,23	63,00	44,0
Age at disease onset	Positive	28,80	12,13	28,8 $\pm$ 12,13	29,50	22,2
Age at disease onset	Negative	42,67	18,88	42,67 $\pm$ 18,88	47,00	34,5
Age at diagnosis	Positive	31,00	11,98	31 $\pm$ 11,98	35,50	23,7
Age at diagnosis	Negative	46,00	20,07	46 $\pm$ 20,07	55,00	39,0
P100 Oc	Positive	110,87	18,52	110,87 $\pm$ 18,52	106,00	98,5
P100 Oc	Negative	142,60	66,76	142,6 $\pm$ 66,76	121,00	83,0
P100 Oz	Positive	114,40	18,20	114,4 $\pm$ 18,2	108,00	103,0
P100 Oz	Negative	143,00	69,40	143 $\pm$ 69,4	111,00	84,0

**Table 3.** Comparison of groups with VEP Normal vs Abnormal.

		Age	Age at disease onset	Age at diagnosis	Genre	AQP4-Ab	P100 Oc Right/Left (Latency)	P100 Oz Right/Left (Latency)
VEP	Normal	46,25 $\pm$ 21,59	39,75 $\pm$ 19,99	40 $\pm$ 20,31	100% - Female	75% - Positive	98,12 $\pm$ 11,83	100,88 $\pm$ 11,5
	Abnormal	40,44 $\pm$ 17,04	28,56 $\pm$ 10,81	32 $\pm$ 12,26	88,9% - Female	77,8% - Positive	132,58 $\pm$ 42,35	135,33 $\pm$ 43,0
	Pvalue	0,536	0,216	0,394	1,00	1,00	0,03	0,034

## DISCUSSION

The term NMOSD was first proposed in 2006 but it has not been clearly defined and not always used appropriately since then. [8] These new criteria stratify patients by AQP4-IgG serostatus. Presence of AQP4-IgG is now sufficient for NMOSD diagnosis, when associated to six different core clinical presentations: optic neuritis, transverse myelitis, area postrema syndrome, other brainstem syndrome, acute diencephalic syndrome, and symptomatic cerebral syndrome, namely any kind of episode involving the central nervous system. In the absence of AQP4-IgG, the criteria are more complex, and rigorous clinical features with additional neuroimaging findings are required. [9,10] That is why the importance of new

biomarkers for NMOS, and neurophysiological studies, especially the evoked potentials, could represent an aid in the diagnostic criteria.

VEP is a well-known noninvasive tool for investigating the function of the visual system. [11] Decreased amplitude and prolonged latency of VEP recording is believed to reflect the damage of axon and demyelination in the optic nerve. [12]

There are only a few studies reporting electrophysiological examinations in NMO. An Australian study revealed abnormal VEP more frequently in opticospinal demyelinating disease than in conventional MS (85% and 71.4%, respectively) [13]. In a multi-ethnic Cuban NMO study, Cabrera et al. reported VEP were abnormal in 83% (44/53). [14] VEP and somatosensory evoked potentials examination in patients with NMO frequently reveal abnormalities whilst peripheral nerve conduction studies are expected to be normal. [15]

VEP widely available with relatively low cost, if validated, may help raising suspicion of NMOSD, particularly in AQP4-antibody negative subjects, and elucidate details on prevailing pathophysiology mechanisms.

Ringelstein et al. demonstrate frequent latency prolongations in > 40% of NMO eyes and a less frequent occurrence of amplitude reductions, suggesting a mainly demyelinating affection of the visual pathway. [16] We also noticed, delayed P100 responses, even in eyes without previous history of ON suggesting subclinical involvement.

Data on VEP latency in NMOSD are less established. In a Japanese cohort studied by Watanabe et al, P100 was delayed over 121 ms (30' check-size) in only 1/6 (17%) AQP4+ patients with non-absent VEP response, compared to 28/64 (44%) MS patients with delayed latency. [17]

In the only previous study in Latin America, Neto et al in Brazilian subjects reported latency delay over a threshold of 117.6 ms (43' check-size) in 2/20 (10%) NMOSD eyes with recordable VEP; a specific VEP "NMO pattern" with normal latency and isolated amplitude reduction was therefore suggested. [18] In relation to the study carried out in Rio de Janeiro, our study had two important differences that may justify not having found a change in the amplitude, but in the latency of the P100, the first of which our patients were Caucasian cohort versus 73,7% African-Brazilian participants from Neto et al, paper and considering the anti-AQP4 antibody status, our vast majority patients was seropositive (76,9%) versus 21% seropositive from Neto et al. In study on European population published by Ringelstein and colleagues, considering both ON+ and ON- eyes, 36/74 (49%) NMO eyes with non-

absent VEP had P100 latencies equal or higher than 120 ms (41' check-size). Among eyes with ON history, a higher rate of VEP delay was found, with average latency of  $131.2 \pm 20.7$  ms. [16]

Kim et al, investigated the utility and limitations of optical coherence tomography and VEPs for detecting ON in NMOSD. VEPs appeared to be more sensitive for subclinical and first-ever ON. [19] Watanabe A, et al. study disclosed a high frequency of patients with anti-AQP4 antibody lacking VEP responses, suggesting critical roles for the antibody in severe optic nerve impairment. A delay in the initiation of immunological treatment for this condition may lead to a loss of visual function. [17] In addition, all of the NMOSD patients showed positivity for anti-AQP4 antibodies, which may be associated with high prevalence of the loss of VEP because severe visual impairment has been shown to be associated with the presence of anti- AQP4 Ab and loss of VEP. [20]

Our results reinforce the precept of VEP evaluation is currently the standard method used to confirm the presence of clinical and subclinical ON. [21] VEP is a non-invasive, painless, fast and low-cost exam that provides data that can be a neurophysiological biomarker of the disease in the NMO. Motivating new studies to understand the prognostic role of VEP and its relationship with therapy.

## REFERENCES

1. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012;9:14.
2. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*, 2014;176:149–164.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006;66:1485–1489.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015;85:177–189.
5. Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:555-556.
6. Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*, 2010; 120: 111–119.
7. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, for the International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: Recommendations for visual system testing. *Clinical Neurophysiology*, 2010;121:1393–1409. doi:10.1016/j.clinph.2010.04.010
8. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.

9. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007;6:805–815.
10. Marignier R, Cobo Calvo A, Vukusic S. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*, 2017;30:208–215. doi:10.1097/WCO.0000000000000455
11. Hood DC, Odel JG, Zhang X. Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41;4032–4038.
12. You YY, Klistorner A, Thie J, Graham SL. Latency delay of visual evoked potential is a real measurement of demyelination in a rat model of optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6911-6918.
13. Wu JS, Zhang JM, Carroll WM, et al. Characterisation of the Spectrum of Demyelinating disease in Western Australia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1022–1026.
14. Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 2009;256:35–44. doi:10.1007/s00415-009-0009-0
15. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology*, 2010;17:1019–1032. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x
16. Ringelstein M, Kleiter I, Ayzenberg I, et al. Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Multiple Sclerosis Journal* 2014;20: 617–620. doi: 10.1177/1352458513503053
17. Watanabe A, Matsushita T, Doi H, et al. Multimodality-evoked potential study of anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 2009;281:34–40. doi:10.1016/j.jns.2009.02.371
18. Neto SP, Alvarenga RMP, Vasconcelos CCF, Alvarenga MP, Pinto LC, Pinto VLR. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;19(2): 173–178. DOI: 10.1177/1352458512447597
19. Nam-Hee Kim, Ho Jin Kim, Cheol-Yong Park, Kyoung Sook Jeong, Joong-Yang Cho. Optical Coherence Tomography versus Visual Evoked Potentials for Detecting Visual Pathway Abnormalities in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *J Clin Neurol*, 2018;14:200-205. doi.org/10.3988/jcn.2018.14.2.200
20. Ohnari K, Okada K, Takahashi T, Mafune K, Adachi H. Evoked potentials are useful for diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016;364:97–101. dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.060
21. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol*, 1999;44Suppl 1:S54-S62.



## ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DOS POTENCIAIS EVOCADOS MULTIMODAIS NA NEUROLOGIA

**Pesquisador:** Otto Jesus Hernandez Fustes

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 38254820.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.340.521

#### Apresentação do Projeto:

POTENCIAIS EVOCADOS MULTIMODAIS NAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS. Doutorado em Medicina Interna DE Otto Jesus Hernandez Fustes. Professor Orientador: Rosana Hermínia Scola  
Colaboradores: Cláudia Suemi Kamoi Kay, Paulo José Lorenzoni, Renata Dal Pra Ducci e Lineu Cesar Werneck.

estudo observacional retrospectivo e descritivo, de indivíduos maiores de 18 anos de idade com histórico de doenças neurológicas, aos que foram realizado exames de potenciais evocados visuais, potenciais auditivos e potenciais evocados somatosensitivos dos membros superiores e inferiores, no Serviço de Doenças Neuromusculares nos últimos dois anos no Hospital de Clínicas da UFPR. O estudo será realizado por meio de revisão de prontuários e laudos dos exames de potenciais evocados, conforme os critérios de inclusão/exclusão descritos. Não haverá intervenção clínica, alteração do diagnóstico por meio dessa pesquisa ou qualquer contato direto com o paciente. Os dados obtidos serão tabelados e analisados estatisticamente.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: analisar a concordância entre a suspeita clínica e o diagnóstico neurofisiológico com o uso dos PE no contexto das mielopatias e neuropatias, analisando de forma crítica a assertividade do diagnóstico clínico realizado dentro do HC-UFPR, além de conhecer os valores de

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br





HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.340.521

referência de nossa população.

Objetivo Secundário: quais características clínicas e epidemiológicas apresentaram maior grau de concordância em relação à confirmação histológica. Contribuir com o diagnóstico das miopatias inflamatórias, analisando quais características clínicas foram mais assertivas para o diagnóstico correto. Introduzir os seguintes exames eletrofisiológicos, não disponíveis no CHC da UFPR até dois anos atrás e ofertados aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS):

- Procedimento 0211060160 Potencial Evocado Visual
- Procedimento 0211070262 Potencial Evocado Auditivo de Curta, Média e Longa Latência
- Procedimento 0211050130 Potencial Somato-Sensitivo.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**BENEFÍCIOS:** Aprimoramento do diagnóstico, principalmente em relação à parte clínica, das mielopatias e neuropatias, diminuindo a chance de erros diagnósticos, por meio da análise crítica das suspeitas clínicas levantadas pelo Serviço. E, por meio dessa análise, também indicar quais características neurofisiológicas devem servir de sinal de alarme.

**RISCOS:** Como a pesquisa será realizada por meio de análise de prontuários, os riscos inerentes à pesquisa são constituídos por perda de confidencialidade e extravio de dados e documentos. A possibilidade de ocorrência é baixa e as medidas para minimização serão tomadas, como: a análise dos prontuários ocorrerá no próprio arquivo, evitando extravio de documentos. Apenas os pesquisadores terão acesso aos dados coletados com todo o cuidado em relação ao sigilo médico, evitando assim perda da confidencialidade ou extravio de dados.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**Relevância:** Permitir a realização no Complexo Hospital de Clínicas UFPR de novos exames neurofisiológicos: potenciais evocados visuais, potenciais evocados auditivos e potenciais evocados somatosensitivos, para usuários do SUS, sem novos gastos em equipamento para a instituição.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

APROVADO.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br





# HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.340,521

## Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

## Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1591481.pdf	20/09/2020 09:13:39		Aceito
Outros	Declaracaodoorientador.pdf	20/09/2020 09:13:25	Otto Jesus Hernandez Fustes	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_de_Encaminhamento.pdf	20/09/2020 09:12:04	Otto Jesus Hernandez Fustes	Aceito
Orçamento	DeclaracaodeAusenciadeCustos.pdf	14/09/2020 20:19:32	Otto Jesus Hernandez Fustes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaodeCompromissos.pdf	14/09/2020 20:18:22	Otto Jesus Hernandez Fustes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensadoTCLE.pdf	14/09/2020 20:15:45	Otto Jesus Hernandez Fustes	Aceito
Declaração de concordância	Concordancia.pdf	14/09/2020 20:14:31	Otto Jesus Hernandez Fustes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rostro_11_9.pdf	14/09/2020 16:12:49	Otto Jesus Hernandez Fustes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_2020.docx	15/07/2020 17:22:59	Otto Jesus Hernandez Fustes	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



CEP/HC/UFPR

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.340.521

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 15 de Outubro de 2020

---

**Assinado por:**  
**maria cristina sartor**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181**Bairro:** Alto da Glória**CEP:** 80.060-900**UF:** PR**Município:** CURITIBA**Telefone:** (41)3360-1041**Fax:** (41)3360-1041**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



**ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO DOS PACIENTES**

**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Diretoria de  
Corpo Clínico

**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SOBRE RISCOS**

Eu, \_\_\_\_\_,

RG nº \_\_\_\_\_, abaixo assinado, ou sob responsabilidade de meu parente próximo abaixo identificado ou nos casos necessários sob a responsabilidade dos médicos que também assinam este documento, declaro ter lido, compreendido e estar devidamente esclarecido sobre o presente termo, e ciente das seguintes condições:

- 1) que me foi amplamente explicado sobre a natureza, objetivos, método técnico utilizado, benefícios físicos e desconfortos eventualmente resultantes do procedimento que abaixo está descrito com todos os pormenores;
- 2) que entendi todas as explicações fornecidas e outras por ventura surgidas de minha compreensão;
- 3) que atualmente, no pleno gozo de minhas faculdades de inteligência e vontade tenho condições de, livremente e sem nenhuma coação, decidir com absoluta liberdade sobre esta autorização;
- 4) que me assiste o direito de, em qualquer tempo e sem qualquer prejuízo ou explicação, recusar-me a submeter-me ao procedimento ora autorizado;
- 5) que este termo de responsabilidade ora firmado deverá acompanhar obrigatoriamente meu prontuário hospitalar;
- 6) que a Comissão de Ética do Hospital de Clínicas tem conhecimento deste documento e de minha autorização prévia;
- 7) que não serei submetido a nenhuma investigação especulativa ou que proporcione a utilização de drogas ou produtos ainda desconhecidos ou não autorizados pela legislação brasileira;
- 8) que os profissionais que procederem a retirada do material, ora requisitado para esta investigação, serão obrigatoriamente médicos regularmente inscritos no Conselho Regional de Medicina do Estado do Paraná;
- 9) que desde já autorizo a divulgação pelos meios científicos permitidos, os resultados que os responsáveis obtiverem como conclusões deste procedimento técnico.

Descrição do Procedimento Técnico: \_\_\_\_\_